

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 8-157473

(43) 公開日 平成8年(1996)6月18日

(51) Int. Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 417/06	2 3 1			
A 6 1 K 31/42				
31/425	A D P			
31/44				
31/50				

審査請求 未請求 請求項の数 28 O L

(全 9 0 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平 7-246171

(22) 出願日 平成7年(1995)9月25日

(31) 優先権主張番号 特願平 6-242865

(32) 優先日 平 6 (1 9 9 4) 1 0 月 6 日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000003986

日産化学工業株式会社

東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1

(72) 発明者 小原 義夫

千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内

(72) 発明者 鈴木 幹夫

千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内

(72) 発明者 宮地 伸英

千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内

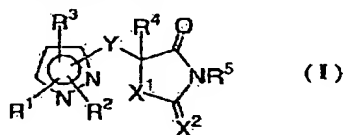
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピラゾール系チアゾリジン類

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 糖尿病及びその合併症の予防、治療薬の提供

【解決手段】 式 (I) で表されるピラゾール系チアゾリジン類又はその塩、ならびに当該化合物又はその塩を含む糖尿病及び糖尿病合併症の予防・治療等。



【式中、X¹は、S又はOを表す。X²は、S、O又はNHを表す。Yは、CH₂等を表す。R¹は、C₁-C₁₀アルキル基、C₁-C₁₀アルコキシ基等を表すか、

-V_k-W₁-Z

(Zは、C₃-C₁₀シクロアルキル基、C₆-C₁₄芳香族基、C₄-C₁₂複素環芳香族基又はC₄-C₆複素脂環式基等を表す。

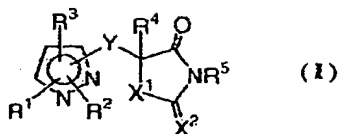
Vは、O、S、SO、SO₂又はNR⁶ (R⁶は水素原子、C₁-C₉アルキル基を表す) を表す。Wは、水酸基、オキソ及びC₁-C₇アルキル基により最大3個まで置換されていてもよい2価のC₁-C₆の飽和又はC₂-C₆の不飽和鎖状炭化水素

基等を表す。k及びlは、0又は1を表す等を表す。R²及びR³は、各々独立して、水素原子、C₁-C₇アルキル基等を表す。R⁴は、水素原子又はC₁-C₇アルキル基等を表す。R⁵は、水素原子又はカルボキシメチル基を表す。]

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(1)

【化1】



【式中、 X^1 は、S又はOを表す。 X^2 は、S、O又はNHを表す。Yは、 CR^6R^7 (R^6 は、水素原子、 C_1 - C_7 アルキル基、 C_3 - C_7 シクロアルキル基を表し、 R^7 は、水素原子、 C_1 - C_7 アルキル基、 C_3 - C_7 シクロアルキル基を表すか、 R^4 と一緒に結合を表す。)を表す。 R^1 は、 C_1 - C_{10} アルキル基、 C_2 - C_{10} アルケニル基、 C_2 - C_{10} アルキニル基、 C_1 - C_{10} アルコキシ基、 C_2 - C_{10} アルケニルオキシ基、 C_1 - C_{10} アルキルチオ基、 C_1 - C_{10} モノアルキルアミノ基又はジ C_1 - C_{10} アルキルアミノ基 (該 C_1 - C_{10} アルキル基、 C_2 - C_{10} アルケニル基、 C_2 - C_{10} アルキニル基、 C_1 - C_{10} アルコキシ基、 C_2 - C_{10} アルケニルオキシ基、 C_1 - C_{10} アルキルチオ基、 C_1 - C_{10} モノアルキルアミノ基及びジ C_1 - C_{10} アルキルアミノ基はいずれも水酸基又は C_1 - C_7 アルキル基で置換されていてもよい)を表すか、
-V-W-V-W-Z

(Zは、 C_3 - C_{10} シクロアルキル基、 C_3 - C_7 シクロアルケニル基、 C_6 - C_{14} 芳香族基、 C_4 - C_{12} 複素環芳香族基 (該複素環芳香族基は、酸素原子、イオウ原子、窒素原子の中から選ばれたヘテロ原子を最大5個まで環の構成要素として含んでいてもよい) 又は C_4 - C_6 複素脂環式基 (該複素脂環式基は、酸素原子、イオウ原子、窒素原子の中から選ばれたヘテロ原子を最大3個まで環の構成要素として含んでいてもよい)を表す (該 C_3 - C_{10} シクロアルキル基、 C_3 - C_7 シクロアルケニル基、 C_6 - C_{14} 芳香族基、 C_4 - C_{12} 複素環芳香族基又は C_4 - C_6 複素脂環式基は、合計5個以内の置換基 (該置換基は水素原子、 C_1 - C_7 アルキル基、 C_3 - C_7 シクロアルキル基、 C_3 - C_7 シクロアルケニル基、(該アルキル基、シクロアルキル基及びシクロアルケニル基は水酸基により置換されていてもよい)、水酸基、 C_1 - C_7 アルコキシ基、 C_1 - C_7 アルキルチオ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アセトアミド基、メタンスルホニルアミド基、カルボキシル基、 C_1 - C_3 アルコキシカルボニル基、ニトリル基、カルバモイル基、スルファモイル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、フェニル、ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル又はベンジル (該フェニル、ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル及びベンジルは、いずれも、 C_1 - C_7 アルキル基、 C_3 - C_7 シクロアルキル基、 C_1 - C_3 アルコキシ基、 C_1 - C_3 アルキルチオ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基又はジメチルアミノ基の中から最大5個まで置換されていてもよい)、1-テトラ

ゾリル、3-テトラゾリル、5-テトラゾリル、チアゾリジンジオン-5-イル、チアゾリジンジオン-5-イルメチルを表す)を有していてもよい)。Vは、O、S、SO、 SO_2 又は NR^8 (R^8 は水素原子又は C_1 - C_3 アルキル基を表す)を表す。Wは、水酸基、オキソ及び C_1 - C_7 アルキル基により最大3個まで置換されていてもよい2価の C_3 - C_6 の飽和又は C_2 - C_6 の不飽和鎖状炭化水素基を表す。k及びlは、0又は1を表す)を表すか、
-V-W-V-W-Z

10 (V、W及びZは、前記と同じ意味を表し、2つのV及びWは、それぞれ同じでも異なってもよい)を表すか、
-W-V-W-Z

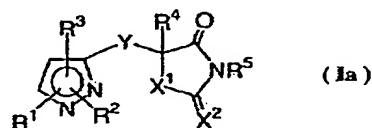
(V、W及びZは、前記と同じ意味を表し、2つのWは、それぞれ同じでも異なってもよい)を表すか、
-V-W-V-W-Z

(V、W及びZは、前記と同じ意味を表し、2つのVは、それぞれ同じでも異なってもよい)を表すか、又は
-W-V-W-Z

20 (V、W及びZは、前記と同じ意味を表す)を表す。 R^2 及び NR^5 は、各々独立して、水素原子、 C_1 - C_7 アルキル基、 C_3 - C_7 シクロアルキル基 (該 C_1 - C_7 アルキル基及び C_3 - C_7 シクロアルキル基は水酸基で置換されていてもよい)、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、フラニル基、チエニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピラニル基、キノリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基又は、ベンゾイミダゾリル基 (該フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、フラニル基、チエニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピラニル基、キノリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、及びベンゾイミダゾリル基は、いずれも水酸基、 C_1 - C_7 アルキル基、 C_1 - C_7 アルコキシ基及びハロゲン原子により最大5個まで置換されていてもよい)を表し、 R^2 又は R^2 がピラゾール環上の3位、4位又は5位の炭素原子と結合している場合は上記の置換基の他にハロゲン原子であってもよい。 R^4 は、水素原子又は C_1 - C_7 アルキル基を表すか、 R^7 と一緒に結合を表す。 R^5 は、水素原子又はカルボキシメチル基を表す。)で表されるピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【請求項2】 式(1)で表される化合物が、式(1a)

【化2】



(1a)

〔式中、 R^1 は、 C_1-C_{10} アルキル基、 C_2-C_{10} アルケニル基、 C_2-C_{10} アルキニル基、 C_1-C_{10} アルコキシ基、 C_2-C_{10} アルケニルオキシ基、 C_1-C_{10} アルキルチオ基、 C_1-C_{10} モノアルキルアミノ基又はジ C_1-C_{10} アルキルアミノ基（該 C_1-C_{10} アルキル基、 C_2-C_{10} アルケニル基、 C_2-C_{10} アルキニル基、 C_1-C_{10} アルコキシ基、 C_2-C_{10} アルケニルオキシ基、 C_1-C_{10} アルキルチオ基、 C_1-C_{10} モノアルキルアミノ基及びジ C_1-C_{10} アルキルアミノ基はいずれも水酸基又は C_1-C_7 アルキル基で置換されていてもよい）を表すか、
 $-V_k-W_1-Z$

（ Z を表す C_3-C_{10} シクロアルキル基が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、ビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプチル、ビシクロ〔3. 1. 1〕ヘプチル、ビシクロ〔2. 2. 2〕オクチル又はアダマンチルであるか、 C_3-C_7 シクロアルケニル基が、シクロヘキセニル、シクロペンタジエニル、2-ビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプテニル又は2, 5-ビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプタジエニルであるか、 C_6-C_{14} 芳香族基が、フェニル、ナフチル、インデニル、インダニル又はフルオレニルであるか、 C_4-C_{12} 複素環芳香族基が、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、フラザニル、ピラゾリル、オキノピラゾリル、イミダゾリル、オキノイミダゾリル、トリアゾリル、トリアゾロニル、テトラゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリドニル、ピリダジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピリミジノニル、ピラジニル、トリアジニル、テトラジニル、インドリル、キノリル、キノロニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、イソキノリル、イソキノロニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、プリニル、フタラジニル、オキソフタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、ベンゾジオキサニル、オキソナフタレニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアジニル、プテリジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジニル、ピラゾロ〔5, 1-c〕〔1, 2, 4〕トリアジニル、チアゾロ〔3, 2-b〕トリアゾリル、ベンゾピラノ〔2, 3-b〕ピリジニル、5H-ベンゾピラノ〔2, 3-b〕ピリドニル、キサントニル、フェノキサチニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル又はチアントレニル、であるか、 C_4-C_6 複素脂環式基が、ピペリジル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、モルホニル又はテトラヒドロフランニルであり、上記記載の C_3-C_{10} シクロアルキル基、 C_3-C_7 シクロアルケニル基、 C_6-C_{14} 芳香族基、 C_4-C_{12} 複素環芳香族基又は C_4-C_6 複素脂環式基は、合計5個以内の置換基（該置換基は水素原子、 C_1-C_7 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基、 C_3-C_7 シクロアルケニル基、（該アルキル

基、シクロアルキル基及びシクロアルケニル基は水酸基により置換されていてもよい）、水酸基、 C_1-C_7 アルコキシ基、 C_1-C_7 アルキルチオ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アセトアミド基、メタンスルホニルアミド基、カルボキシ基、 C_1-C_3 アルコキシカルボニル基、ニトリル基、カルバモイル基、スルファモイル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、フェニル、ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル又はベンジル（該フェニル、ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル及びベンジルは、いずれも、 C_1-C_7 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基、 C_1-C_3 アルコキシ基、 C_1-C_3 アルキルチオ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基又はジメチルアミノ基の中から最大5個まで置換されていてもよい）、1-テトラゾリル、3-テトラゾリル、5-テトラゾリル、チアゾリジンジオン-5-イル、チアゾリジンジオン-5-イルメチルを表す）を有していてもよい。 V は、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 又は NR^8 （ R^8 は水素原子又は C_1-C_3 アルキル基を表す）を表す。 W は、水酸基、オキノ及び C_1-C_7 アルキル基により最大3個まで置換されていてもよい2価の C_1-C_6 の飽和又は C_2-C_6 の不飽和鎖状炭化水素基を表す。 k 及び l は、 0 又は 1 を表す）を表すか、
 $-V-W-V-W-Z$

（ V 、 W 及び Z は、前記と同じ意味を表し、2つの V 及び W は、それぞれ同じでも異なってもよい）を表すか、
 $-W-V-W-Z$

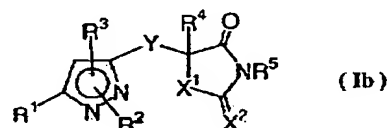
（ V 、 W 及び Z は、前記と同じ意味を表し、2つの W は、それぞれ同じでも異なってもよい）を表すか、
 $-V-W-V-Z$

（ V 、 W 及び Z は、前記と同じ意味を表し、2つの V は、それぞれ同じでも異なってもよい）を表すか、又は
 $-W-V-Z$

（ V 、 W 及び Z は、前記と同じ意味を表す）を表す。）である請求項1記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【請求項3】 式（1a）で表される化合物が、式（1b）

【化3】



である請求項2記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

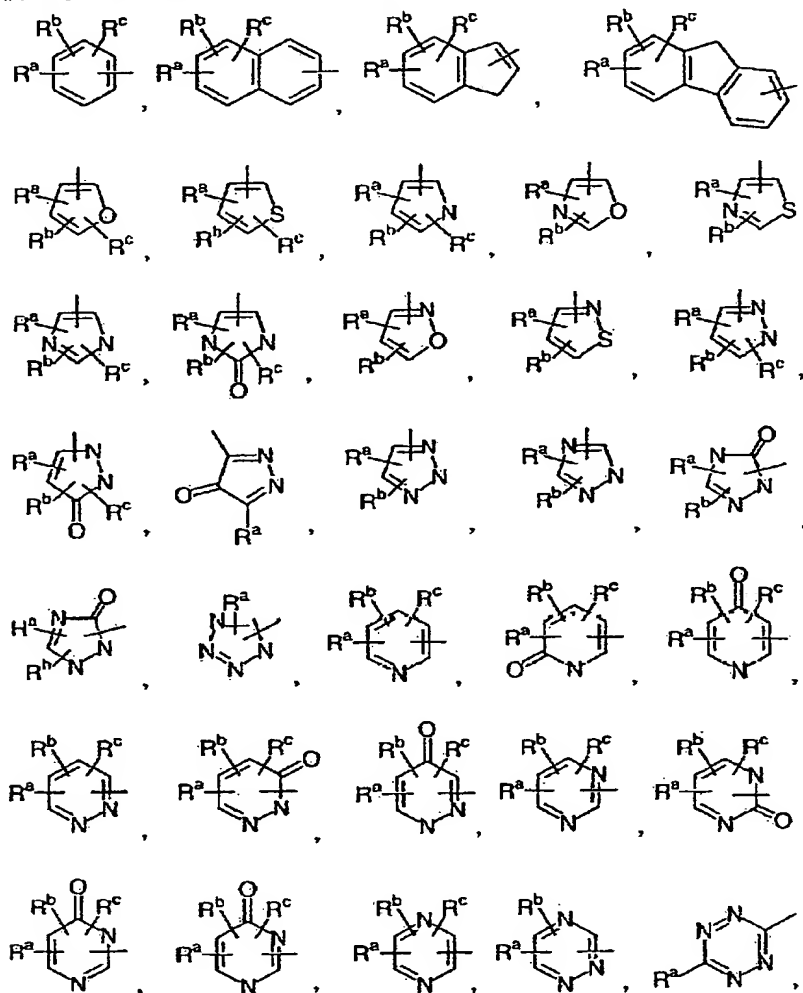
【請求項4】 R^1 が、 $-V-W-Z$ 、 $-W-Z$ 、 $-V-W-V-W-Z$ 、 $-W-V-W-Z$ 、 $-V-W-V-Z$

5

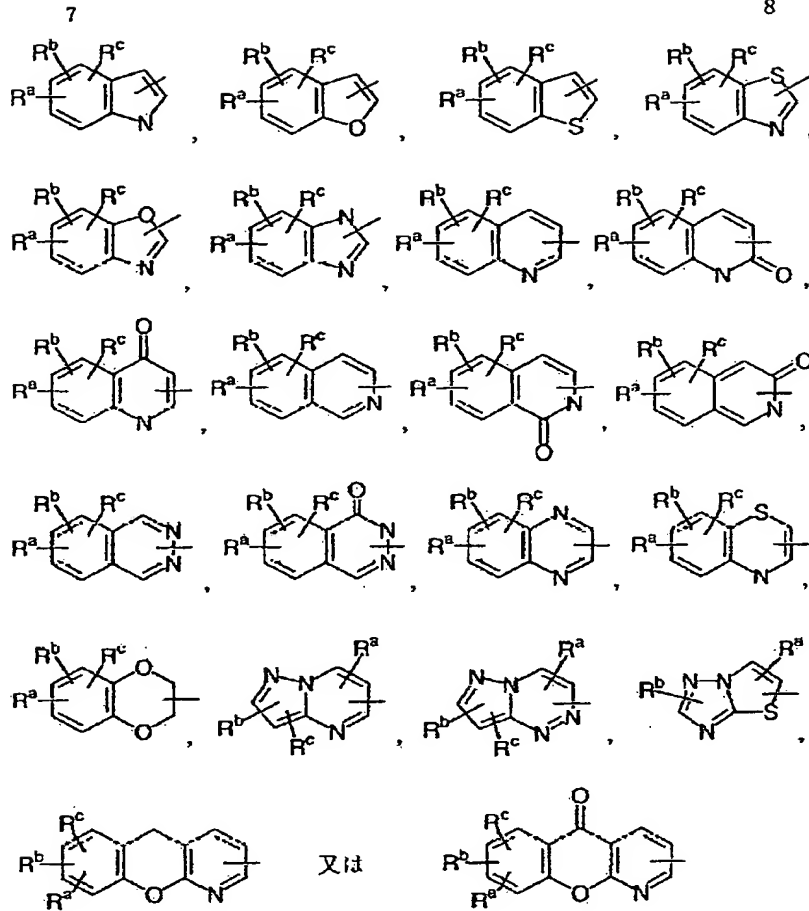
6

又は-W-V-Z (Vは、O、S又はNR^g(R^gは、水素原子又はC₁-C₃アルキル基を表す)を表す。Wは、水酸基、オキソ及びC₁-C₇アルキル基により最大3個まで置換されていてもよい2価のC₁-C₆の飽和又はC₂-C₆の不飽和 *

*和鎖状炭化水素基を表す。V又はWが2つある場合のV又はWはそれぞれ同じでも異なってもよい。Zは、
【化4】



【化5】

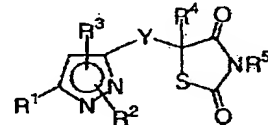


〔式中、 R^a 及び R^b は、各々独立して、水素原子、 C_1-C_7 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基、 C_3-C_7 シクロアルケニル基、（該アルキル基、シクロアルキル基及びシクロアルケニル基は水酸基により置換されていてもよい。）、水酸基、 C_1-C_7 アルコキシ基、 C_1-C_7 アルキルチオ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アセトアミド基、メタンсульホニルアミド基、カルボキシル基、 C_1-C_3 アルコキシカルボニル基、ニトリル基、カルバモイル基、スルファモイル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、フェニル、 α -ナフチル、 β -ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル又はベンジル（該フェニル、 α -ナフチル、 β -ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル及びベンジルは、いずれも、 C_1-C_7 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基、 C_1-C_3 アルコキシ基、 C_1-C_3 アルキルチオ基、水酸基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ニトロ基又はジメチルアミノ基の中から最大5個まで置換されていてもよい。）、1-テトラゾリル、3-テトラゾリル、5-テトラゾリル、チアゾリジンジオン-5-イル、チアゾリジンジオン-5-イルメチルを表し、 R^c は、水素原子、 C_1-C_7 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基、ヒドロキシメチル基を表す。）を表し、 R^2 又は R^3 が、ピラゾール環の1位の窒素原子上にある場

合は、水素原子、 C_1-C_4 アルキル基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基又はピリジル基を表し、 R^2 又は R^3 が、ピラゾール環の4位の炭素原子上にある場合は、水素原子、 C_1-C_4 アルキル基、フェニル基、又はハロゲン原子を表す請求項3記載のピラゾール系チアゾリジンジオン類又はその塩。

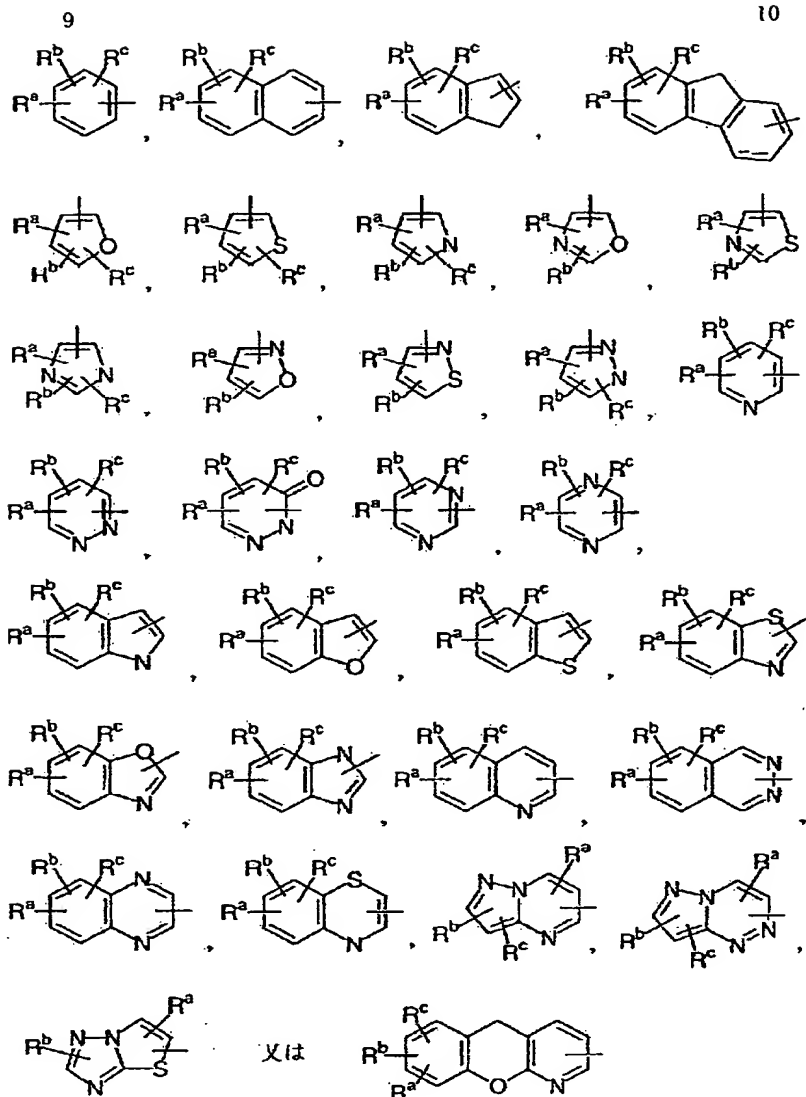
【請求項5】

【化6】



40 〔式中、 Y は、 CR^6R^7 （ R^6 は、水素原子又はメチル基を表し、 R^7 は、水素原子を表すか、 R^4 と一緒に結合を表す。）を表す。 R^1 は $-V-W-Z$ 、 $-W-Z$ 、 $-V-W-V-W-Z$ 、 $-W-V-W-Z$ 、 $-V-W-V-Z$ 又は $-W-V-Z$ （ V は、 O 、 S 又は NR^8 （ R^8 は、水素原子又は C_1-C_3 アルキル基を表す）を表す。 W は、水酸基、オキソ及び C_1-C_7 アルキル基により最大3個まで置換されていてもよい2価の C_1-C_6 の飽和又は C_2-C_6 の不飽和鎖状炭化水素基を表す。 V 又は W が2つある場合の V 又は W はそれぞれ同じでも異なってもよい。 Z は、

【化7】



〔式中、 R^a 及び R^b は、各々独立して、水素原子、 C_1 - C_7 アルキル基、 C_3 - C_7 シクロアルキル基、 C_3 - C_7 シクロアルケニル基、（該アルキル基、シクロアルキル基及びシクロアルケニル基は水酸基により置換されていてもよい。）、水酸基、 C_1 - C_7 アルコキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アセトアミド基、メタンスルホニルアミド基、カルボキシル基、 C_1 - C_3 アルコキシカルボニル基、ニトリル基、カルバモイル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、フェニル、 α -ナフチル、 β -ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル又はベンジル（該フェニル、 α -ナフチル、 β -ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル及びベンジルは、いずれも、 C_1 - C_7 アルキル基、 C_3 - C_7 シクロアルキル基、 C_1 - C_3 アルコキシ基、水酸基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ニトロ基又はジメチルアミノ基の中から最大5個まで置換されていてもよい。）、5-テトラゾリル、チアゾリジンジオン-5-イル、チアゾリジンジオン-5-

イルメチルを表し、 R^c は、水素原子、 C_1 - C_7 アルキル基、 C_3 - C_7 シクロアルキル基、ヒドロキシメチル基を表す。〕を表す。 R^d は、水素原子又はメチル基を表すか、 R^7 と一緒に結合を表す。 R^b は、水素原子又はカルボキシメチル基を表す。〕を表す請求項4記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【請求項6】 R^1 が $-O-W-Z$ を表し、 W が、水酸基、オキシ及び C_1 - C_7 アルキル基により最大2個まで置換されていてもよい2価の C_1 - C_6 の飽和又は C_2 - C_6 の不飽和鎖状炭化水素基を表す（但し、 O と結合する1番目の炭素が水酸基又はオキシで置換されている場合を除く。）請求項5記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

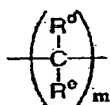
【請求項7】 R^1 が $-O-W-V-W-Z$ 、 $-W-V-W-Z$ 、 $-O-W-V-Z$ 又は $-W-V-Z$ を表し、 V が O 又は NR^8 （ R^8 は、水素原子又は C_1 - C_3 アルキル基を表す）を表し、 W が、水酸基、オキシ及び C_1 - C_7 アルキル基により最大2個まで置換されていてもよい2価の C_1 - C_6 の飽和又は C_2 - C_6 の不飽和鎖状炭化水素基を表す（但

11

し、Oと結合する1番目の炭素が水酸基又はオキソで置換されている場合を除く。又、Wが2つある場合、Wはそれぞれ同じでも異なってもよい) 請求項5記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【請求項8】 R^1 が $-W-Z$ を表し、Wが、水酸基、オキソ及び C_1-C_7 アルキル基により最大2個まで置換されていてもよい2価の C_1-C_6 の飽和又は C_2-C_6 の不飽和鎖状炭化水素基を表す請求項5記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

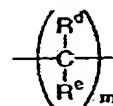
【請求項9】 R^1 が $-O-W-Z$ を表し、Wが、
【化8】



【式中、mは1~5を示す。 R^d 及び R^e は、各々独立に、水素原子、メチル基又は水酸基を表すか、 R^d 及び R^e が一緒になってオキソ基を表すか、隣接する R^d と R^d が一緒になって二重結合を表すか、隣接する R^d 、 R^d 及び R^e 、 R^e が一緒になって三重結合を表す。(但し、Oに隣接する一番目の炭素原子上に存在する R^d と R^e が、水酸基を表す場合と、 R^d と R^e が一緒になってオキソ基を表す場合を除く。)】を表す請求項6記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

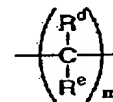
【請求項10】 R^1 が $-O-W-V-W-Z$ 、 $-W-V-W-Z$ 、 $-O-W-V-Z$ 又は $-W-V-Z$ を表し、Wが、
【化9】

12



【式中、mは1~5を示す。 R^d 及び R^e は、各々独立に、水素原子、メチル基又は水酸基を表すか、 R^d 及び R^e が一緒になってオキソ基を表すか、隣接する R^d と R^d が一緒になって二重結合を表すか、隣接する R^d 、 R^d 及び R^e 、 R^e が一緒になって三重結合を表す。(但し、Oに隣接する一番目の炭素原子上に存在する R^d と R^e が、水酸基を表す場合と、 R^d と R^e が一緒になってオキソ基を表す場合を除く。)】を表す請求項7記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【請求項11】 R^1 が $-W-Z$ を表し、Wが、
【化10】

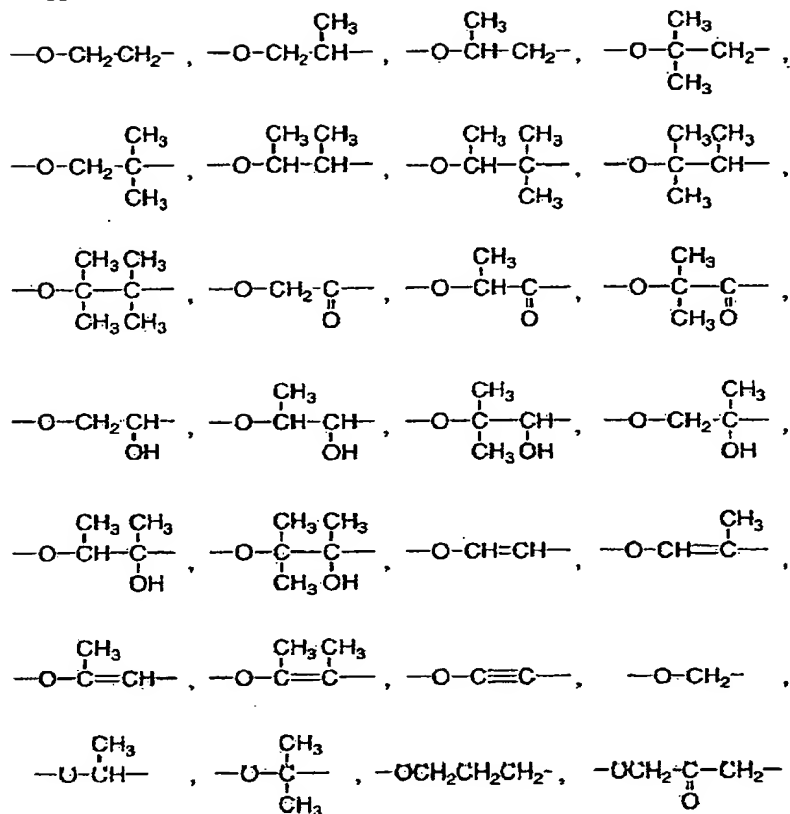


20 【式中、mは1~5を示す。 R^d 及び R^e は、各々独立に、水素原子、メチル基又は水酸基を表すか、 R^d 及び R^e が一緒になってオキソ基を表すか、隣接する R^d と R^d が一緒になって二重結合を表すか、隣接する R^d 、 R^d 及び R^e 、 R^e が一緒になって三重結合を表す。)】を表す請求項8記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【請求項12】 R^1 が $-O-W-Z$ を表し、 $-O-W-$ が、
【化11】

13

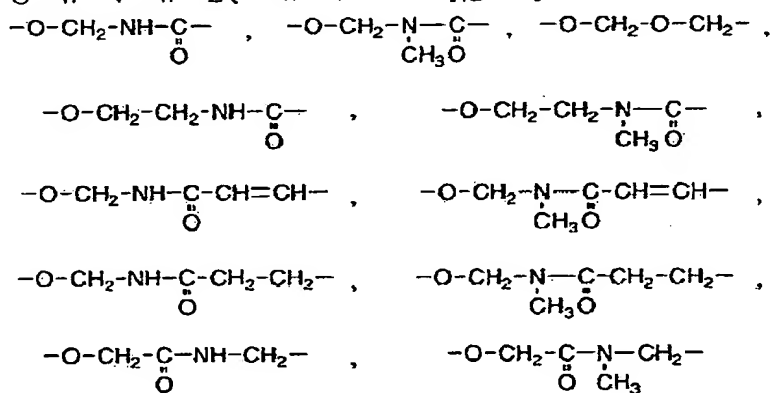
14

又は $-O-CH=CH-CH_2-$

を表す請求項 9 記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

* $-W-Z$ 、 $-O-W-V-Z$ 又は $-W-V-Z$ を表し、
 $-O-W-V-W-$ が、

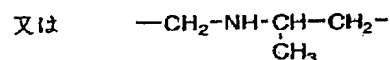
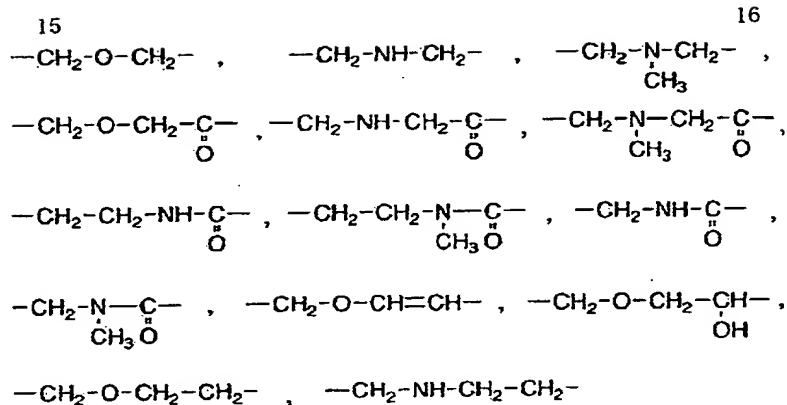
【請求項 13】 R^1 が $-O-W-V-W-Z$ 、 $-W-V$ * 【化 12】

又は $-O-CH_2-\overset{\overset{O}{||}}{C}-NH-CH_2-CH_2-$

【化 13】

を表し、

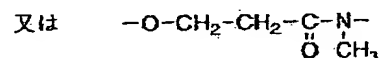
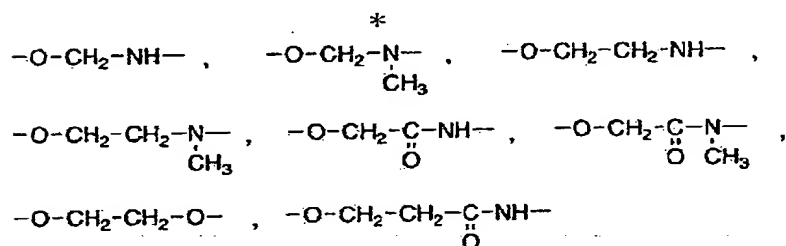
 $-W-V-W-$ が、



*【化14】

を表し、

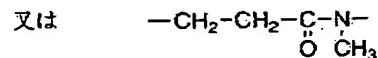
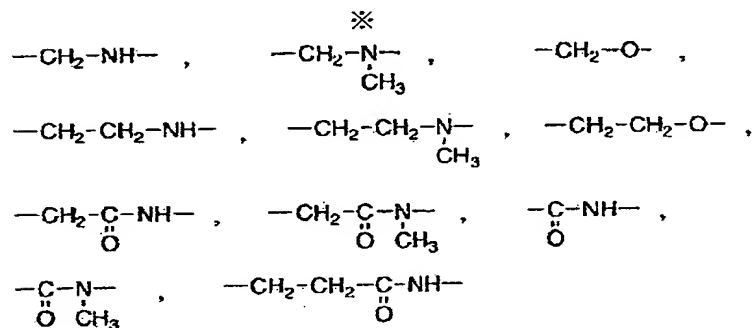
-O-W-V-が、



※【化15】

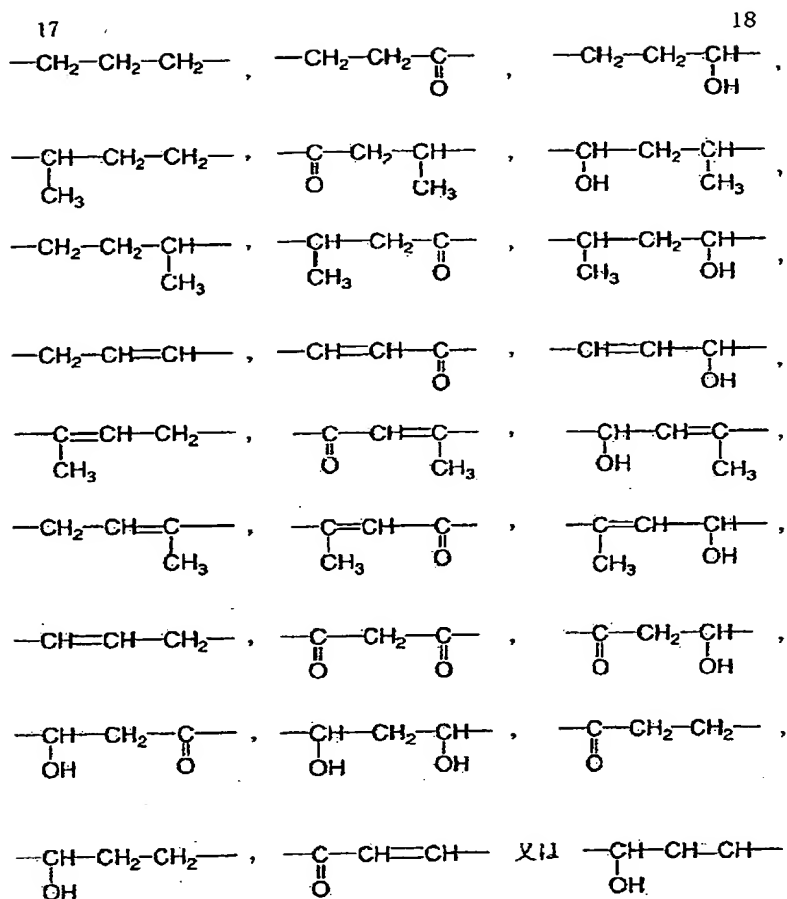
を表し、

-W-V-が、



を表す請求項10記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【請求項14】 R¹が-W-Zを表し、Wが、
【化16】

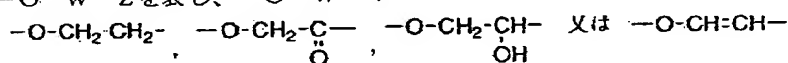


を表す請求項 1 1 記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

*が、

【化 1 7】

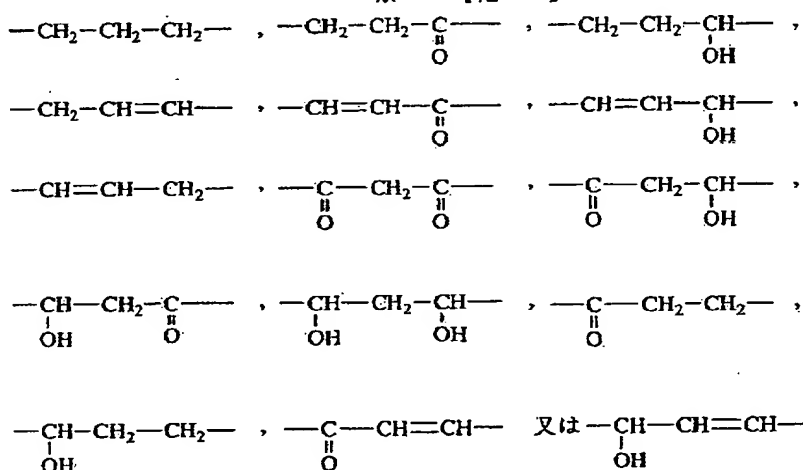
【請求項 1 5】 R^1 が $-O-W-Z$ を表し、 $-O-W-*$



を表す請求項 1 2 記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

※【請求項 1 6】 R^1 が $-W-Z$ を表し、 W が、

※【化 1 8】



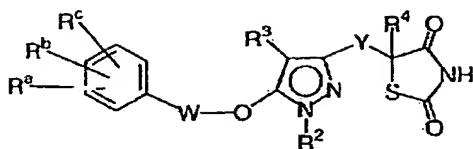
を表す請求項 1 4 記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【請求項 1 7】 Y が、 $-CH_2-$ を表し、 R^2 が、水素原子を表す請求項 6 ないし請求項 8 記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【請求項 1 8】 Y が、 CHR^7 (R^7 は、 R^2 と一緒になって結合を表す。)を表し、 R^2 が、 R^7 と一緒になって結合を表す請求項 6 ないし請求項 8 記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

19

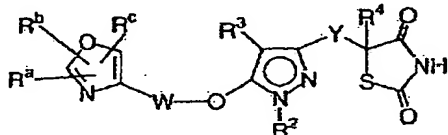
【化19】



〔式中、R^a、R^b、R^cは独立して、水素原子、C₁-C₇アルキル、C₁-C₇アルコキシ、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はフェニル（該フェニルは、メチル、メトキシ、又は塩素原子のうち最大3個まで置換されてもよい。）を表し、R²は水素原子、C₁-C₇アルキル又はフェニルを表し、R³は水素原子又はC₁-C₇アルキルを表し、YはCR⁶R⁷（R⁶は、水素原子又はメチル基を表す。R⁷は、水素原子を表すか又はR^aと一緒に結合を表す。）を表し、R⁴は、水素原子を表すか又はR⁷と一緒に結合を表す。）で表される請求項15記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【請求項20】 式

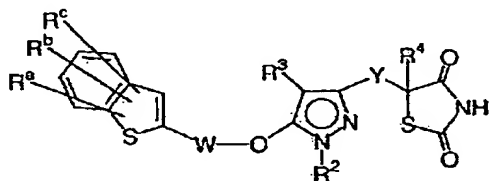
【化20】



〔式中、R^a、R^b、R^cは独立して、水素原子、C₁-C₇アルキル、C₁-C₇アルコキシ、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はフェニル（該フェニルは、メチル、メトキシ、又は塩素原子のうち最大3個まで置換されてもよい。）を表し、R²は水素原子、C₁-C₇アルキル又はフェニルを表し、R³は水素原子又はC₁-C₇アルキルを表し、YはCR⁶R⁷（R⁶は、水素原子又はメチル基を表す。R⁷は、水素原子を表すか又はR^aと一緒に結合を表す。）を表し、R⁴は、水素原子を表すか又はR⁷と一緒に結合を表す。）で表される請求項15記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【請求項21】 式

【化21】



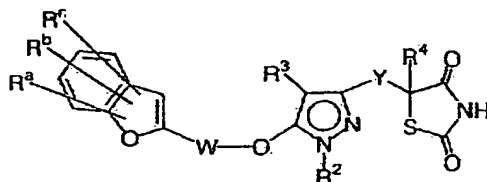
〔式中、R^a、R^b、R^cは独立して、水素原子、C₁-C₇アルキル、C₁-C₇アルコキシ、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はフェニル（該フェニルは、メチル、メトキシ、又は塩素原子のうち最大3個まで置換されてもよい。）を表し、R²は水素原子、C₁-C₇アルキル又はフェニルを表し、R³は水素原子又はC₁-C₇アルキルを表し、YはCR⁶R⁷（R⁶は、水素原子又はメチル基を表す。R⁷は、水素原

20

子を表すか又はR^aと一緒に結合を表す。）を表し、R⁴は、水素原子を表すか又はR⁷と一緒に結合を表す。）で表される請求項15記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【請求項22】 式

【化22】



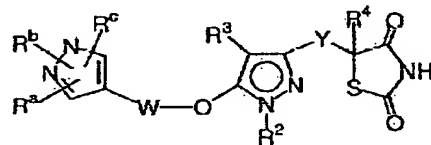
10

〔式中、R^a、R^b、R^cは独立して、水素原子、C₁-C₇アルキル、C₁-C₇アルコキシ、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はフェニル（該フェニルは、メチル、メトキシ、又は塩素原子のうち最大3個まで置換されてもよい。）を表し、R²は水素原子、C₁-C₇アルキル又はフェニルを表し、R³は水素原子又はC₁-C₇アルキルを表し、YはCR⁶R⁷（R⁶は、水素原子又はメチル基を表す。R⁷は、水素原子を表すか又はR^aと一緒に結合を表す。）を表し、R⁴は、水素原子を表すか又はR⁷と一緒に結合を表す。）で表される請求項15記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

20

【請求項23】 式

【化23】



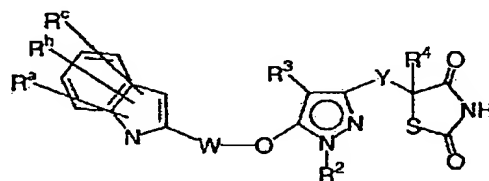
30

〔式中、R^a、R^b、R^cは独立して、水素原子、C₁-C₇アルキル、C₁-C₇アルコキシ、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はフェニル（該フェニルは、メチル、メトキシ、又は塩素原子のうち最大3個まで置換されてもよい。）を表し、R²は水素原子、C₁-C₇アルキル又はフェニルを表し、R³は水素原子又はC₁-C₇アルキルを表し、YはCR⁶R⁷（R⁶は、水素原子又はメチル基を表す。R⁷は、水素原子を表すか又はR^aと一緒に結合を表す。）を表し、R⁴は、水素原子を表すか又はR⁷と一緒に結合を表す。）で表される請求項15記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

40

【請求項24】 式

【化24】



50

〔式中、R^a、R^b、R^cは独立して、水素原子、C₁-C₇アル

キル、 C_1-C_7 アルコキシ、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はフェニル（該フェニルは、メチル、メトキシ、又は塩素原子のうち最大3個まで置換されてもよい。）を表し、 R^2 は水素原子、 C_1-C_7 アルキル又はフェニルを表し、 R^3 は水素原子又は C_1-C_7 アルキルを表し、 Y は CR^6 R^7 （ R^6 は、水素原子又はメチル基を表す。 R^7 は、水素原子を表すか又は R^4 と一緒にあって結合を表す。）を表し、 R^4 は、水素原子を表すか又は R^7 と一緒にあって結合を表す。）で表される請求項1記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【請求項25】 請求項1記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩を含有することを特徴とする血糖低下剤。

【請求項26】 請求項1記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩を含有することを特徴とする抗グリケーション剤。

【請求項27】 請求項1記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩を含有することを特徴とするアルドース還元酵素阻害剤。

【請求項28】 請求項1記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩を含有することを特徴とする糖尿病及び糖尿病合併症の予防及び治療薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は血糖低下作用及び抗グリケーション作用を有する新規ピラゾール系チアゾリジン類に関するものであり、医薬又は獣医学の分野、特に糖尿病及び糖尿病性合併症の予防や治療に用いられるものである。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】従来から血糖値を低下させる経口糖尿病薬として、種々のスルフォニルウレア剤やビグアナイド剤が広く用いられてきた。しかしこれらの薬剤は、重篤な低血糖昏睡や乳酸アシドーシス発現の可能性があるため、その使用に関しては充分な注意を必要とするなど多くの欠点を有していた。Chem. Pharm. Bull., vol. 30, P3563(1982), J. Med. Chem., vol. 32, P421(1989), J. Med. Chem., vol. 34, P318(1991), J. Med. Chem., vol. 33, P1418(1990)、日本特開昭55-64586号公報、欧州公開特許公報177353号、283035号、283036号、332331号、332332号には、種々のチアゾリジンジオン類が血糖低下作用を示すことが記載されており、これらは特にII型の糖尿病において有用であり、先の経口糖尿病薬におけるような低血糖障害を起こしにくい薬剤として注目されている。しかし、これらの化合物は効果的に血糖値を低下させる作用は有するが、糖尿病に伴う種々の慢性症状、たとえば糖尿病性腎症、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害などの軽減や、発症防止の有効性はまだ完全に証明されていない。

【0003】更に、チアゾリジンジオン環の5位にピラゾールメチレンが結合した化合物の例が幾つか知られている。例えば、米国特許公報3615608号はN-エチルチアゾリジンジオン誘導体が、日本特開平03-204640号公報、日本特開平01-224749号公報はN-スルフォエチルやN-カルボキシエチルチアゾリジンジオン誘導体が、ハレゲン化銀フォトグラフィック用材として有用であることを報告している。しかしこれらの化合物が、血糖低下作用を有することは全く知られていない。

- 10 【0004】一方、近年糖尿病や動脈硬化に伴う多様な生理障害を引き起こすものとして、生体内蛋白質の非酵素的糖化が注目されている。一般に食品の加熱処理や貯蔵中に起こる、還元糖とアミノ酸や蛋白質との反応は、メイラード反応として知られている。1970年代には、このメイラード反応が実際に生体内で起こっていることが確認され、最近ではこの反応はグリケーション(glycation)と呼ばれている(J. Biol. Chem., vol. 252, P2998(1977))。さらに、糖尿病のような慢性高血糖状態においてはグリケーションが亢進している事が明らかとされ、これが引き金となって種々の糖尿病性合併症が起こると推測されている(New Eng. J. Med., vol. 314, P403(1986))。グリケーションの過程はまだ完全に明らかにされていないが、種々の生体内蛋白質が還元糖と非酵素的にシッフ塩基を形成し、これがアマドリ転位を起こした後に架橋重合して、蛍光を発する褐変物質、AGE(advanced glycosylation end products)に変わると考えられている。ラットの糖尿病性白内障においては、水晶体蛋白のクリスタリンのグリケーションが亢進していることが確認された。更に、
- 30 神経ミエリン蛋白質のグリケーションと糖尿病性神経障害、結合組織に存在するコラーゲンやエラスチンのグリケーションと腎機能低下を引き起こす腎糸球体基底膜の肥厚、アテローム性動脈硬化症への関連が推測されている。Brownleeらは、アミノグアニジンが抗グリケーション作用により、糖尿病ラットの動脈壁におけるAGE蛋白の生成を抑制することを報告しており、糖尿病を始めとする疾患を予防するものとして注目されている(Science, vol. 232, P1629(1986))。しかしながら、上記アミノグアニジンは必ずしもその作用が充分とは言えず、実用的に充分満足できる抗グリケーション剤は未だ
- 40 見出されていない。

【0005】更に生体内においてグルコース、ガラクトース等のアルドースをソルビトール、ガラクトール等のポリオールに還元する酵素としてアルドース還元酵素(AR)が知られている。かかる酵素により生じた組織内、臓器へのポリオールの蓄積は種々の糖尿病性合併症(糖尿病性眼症、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症等)の発症、進行に強く関与することが知られており、本酵素の阻害剤はこれら合併症の治療薬として有用である。

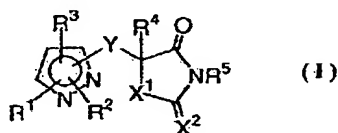
- 50 【0006】この様な背景のもと、本発明者らは、上記

公開特許公報に具体的に記載されていないチアゾリジン類を種々合成して検討した結果、より優れた血糖低下作用を有し、かつ上記化合物では知られていなかった、抗グリケーション作用やアルドース還元酵素阻害活性を併せもつ化合物を見出した。本発明は、糖尿病及び糖尿病性合併症の予防や治療に供し得るピラゾール系チアゾリジン類を提供する。

【0007】本発明に関する新規のピラゾール系チアゾリジン誘導体は、下記の式(I)

【0008】

【化25】



【0009】【式中、X¹は、S又はOを表す。X²は、S、O又はNHを表す。Yは、CR⁶R⁷(R⁶は、水素原子、C₁-C₇アルキル基、C₃-C₇シクロアルキル基を表し、R⁷は、水素原子、C₁-C₇アルキル基、C₃-C₇シクロアルキル基を表すか、R⁶と一緒に結合を表す。)を表す。

【0010】R¹は、C₁-C₁₀アルキル基、C₂-C₁₀アルケニル基、C₂-C₁₀アルキニル基、C₁-C₁₀アルコキシ基、C₂-C₁₀アルケニルオキシ基、C₁-C₁₀アルキルチオ基、C₁-C₁₀モノアルキルアミノ基又はジC₁-C₁₀アルキルアミノ基

(該C₁-C₁₀アルキル基、C₂-C₁₀アルケニル基、C₂-C₁₀アルキニル基、C₁-C₁₀アルコキシ基、C₂-C₁₀アルケニルオキシ基、C₁-C₁₀アルキルチオ基、C₁-C₁₀モノアルキルアミノ基及びジC₁-C₁₀アルキルアミノ基はいずれも水酸基又はC₁-C₇アルキル基で置換されていてもよい。)を表すか、

-V_k-W₁-Z

(Zは、C₃-C₁₀シクロアルキル基、C₃-C₇シクロアルケニル基、C₆-C₁₄芳香族基、C₄-C₁₂複素環芳香族基(該複素環芳香族基は、酸素原子、イオウ原子、窒素原子の中から選ばれたヘテロ原子を最大5個まで環の構成要素として含んでいてもよい)又はC₄-C₆複素脂環式基(該複素脂環式基は、酸素原子、イオウ原子、窒素原子の中から選ばれたヘテロ原子を最大3個まで環の構成要素として含んでいてもよい)を表す(該C₃-C₁₀シクロアルキル基、C₃-C₇シクロアルケニル基、C₆-C₁₄芳香族基、C₄-C₁₂複素環芳香族基又はC₄-C₆複素脂環式基は、合計5個以内の置換基(該置換基は水素原子、C₁-C₇アルキル基、C₃-C₇シクロアルキル基、C₃-C₇シクロアルケニル基、(該アルキル基、シクロアルキル基及びシクロアルケニル基は水酸基により置換されていてもよい)、水酸基、C₁-C₇アルコキシ基、C₁-C₇アルキルチオ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アセトアミド基、

メタンスルホニルアミド基、カルボキシル基、C₁-C₃アルコキシカルボニル基、ニトリル基、カルバモイル基、スルファモイル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、フェニル、ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル又はベンジル(該フェニル、ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル及びベンジルは、いずれも、C₁-C₇アルキル基、C₃-C₇シクロアルキル基、C₁-C₃アルコキシ基、C₁-C₃アルキルチオ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基又はジメチルアミノ基の中から最大5個まで置換されていてもよい)、1-テトラゾリル、3-テトラゾリル、5-テトラゾリル、チアゾリジンジオン-5-イル、チアゾリジンジオン-5-イルメチルを表す)を有していてもよい)。

【0011】Vは、O、S、SO、SO₂又はNR⁸(R⁸は水素原子又はC₁-C₃アルキル基を表す。)を表す。

【0012】Wは、水酸基、オキシ及びC₁-C₇アルキル基により最大3個まで置換されていてもよい2価のC₁-C₆の飽和又はC₂-C₆の不飽和鎖状炭化水素基を表す。k及びlは、0又は1を表す。)を表すか、

20 【0013】-V-W-V-W-Z

(V、W及びZは、前記と同じ意味を表し、2つのV及びWは、それぞれ同じでも異なってもよい)を表すか、

-W-V-W-Z

(V、W及びZは、前記と同じ意味を表し、2つのWは、それぞれ同じでも異なってもよい)を表すか、

-V-W-V-Z

(V、W及びZは、前記と同じ意味を表し、2つのVは、それぞれ同じでも異なってもよい)を表すか、

30 又は

-W-V-Z

(V、W及びZは、前記と同じ意味を表す)を表す。

【0014】R²及びR³は、各々独立して、水素原子、C₁-C₇アルキル基、C₃-C₇シクロアルキル基、(該C₁-C₇アルキル基及びC₃-C₇シクロアルキル基は水酸基で置換されていてもよい。)フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、フラニル基、チエニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピラニル基、キノリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基又は、ベンゾイミダゾリル基(該フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、フラニル基、チエニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピラニル基、キノリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、及びベンゾイミダゾリル基は、いずれも水酸基、C₁-C₇アルキル基、C₁-C₇アルコキシ基及びハロゲン原子により最大5個まで置換されていてもよい。)を表し、R²又はR³がピラゾール環上の3位、4位又は5位の炭素原子と結合している場合は上記の置換基の他にハロゲン原子であってもよい。

【0015】R⁶は、水素原子又はC₁-C₇アルキル基を表すか、R⁷と一緒に結合を表す。

【0016】R⁵は、水素原子又はカルボキシメチル基を表す。

【0017】で表されるピラゾール系チアゾリジン類又はその塩である。

【0018】式(1)で表される化合物の置換基の定義について、具体的な例を挙げて説明し、各々の置換基について好適なものを説明する。尚、本発明の範囲はこれらの具体例によって限定されるものではない。

【0019】式(1)において示される各置換基を具体的に説明する。

【0020】R¹において、

【0021】C₁-C₁₀アルキル基としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、1-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、i-ペンチル、neo-ペンチル、t-ペンチル、1-ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、1-メチル-1-エチル-n-ペンチル、1,1,2-トリメチル-n-プロピル、1,2,2-トリメチル-n-プロピル、3,3-ジメチル-n-ブチル、1-ヘブチル、2-ヘブチル、1-エチル-1,2-ジメチル-n-プロピル、1-エチル-2,2-ジメチル-n-プロピル、1-オクチル、3-オクチル、4-メチル-3-n-ヘブチル、6-メチル-2-n-ヘブチル、2-プロピル-1-n-ヘブチル、2,4,4-トリメチル-1-n-ペンチル、1-ノニル、2-ノニル、2,6-ジメチル-4-n-ヘブチル、3-エチル-2,2-ジメチル-3-n-ペンチル、3,5,5-トリメチル-1-n-ヘキシル、1-デシル、2-デシル、4-デシル、3,7-ジメチル-1-n-オクチル及び3,7-ジメチル-3-n-オクチル等が挙げられる。好ましくはC₄-C₁₀アルキル基として、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、1-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、i-ペンチル、neo-ペンチル、t-ペンチル、1-ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、1-メチル-1-エチル-n-ペンチル、1,1,2-トリメチル-n-プロピル、1,2,2-トリメチル-n-プロピル、3,3-ジメチル-n-ブチル、1-ヘブチル、2-ヘブチル、1-エチル-1,2-ジメチル-n-プロピル、1-エチル-2,2-ジメチル-n-プロピル、1-オクチル、3-オクチル、4-メチル-3-n-ヘブチル、6-メチル-2-n-ヘブチル、2-プロピル-1-n-ヘブチル、2,4,4-トリメチル-1-n-ペンチル、1-ノニル、2-ノニル、2,6-ジメチル-4-n-ヘブチル、3-エチル-2,2-ジメチル-3-n-ペンチル、3,5,5-トリメチル-1-n-ヘキシル、1-デシル、2-デシル、4-デシル、3,7-ジメチル-1-n-オクチル及び3,7-ジメチル-3-n-オクチル等が挙げられる。いずれも水酸基又はC₁-C₇アルキル基で置換されていてもよい。

【0022】C₂-C₁₀アルケニル基としては、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチルビニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-1-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、1-エチル-2-ビニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-

ペンテニル、4-ペンテニル、1,2-ジメチル-1-プロペニル、1,2-ジメチル-2-プロペニル、1-エチル-1-プロペニル、1-エチル-2-プロペニル、1-メチル-1-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、2-メチル-1-ブテニル、1-i-プロピルビニル、2,4-ペンタジエニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2,4-ヘキリジエニル、1-メチル-1-ペンタニル、1-ヘブテニル、1-オクテニル、1-ノネニル及び1-デセニル等が挙げられる。好ましくはC₅-C₁₀アルケニル基として、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1,2-ジメチル-1-プロペニル、1,2-ジメチル-2-プロペニル、1-エチル-1-プロペニル、1-エチル-2-プロペニル、1-メチル-1-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、2-メチル-1-ブテニル、1-i-プロピルビニル、2,4-ペンタジエニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2,4-ヘキサジエニル、1-メチル-1-ペンテニル、1-ヘブテニル、1-オクテニル、1-ノネニル及び1-デセニル等が挙げられる。いずれも水酸基又はC₁-C₇アルキル基で置換されていてもよい。

20 【0023】C₂-C₁₀アルキニル基としては、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-ヘブチニル、1-オクチニル、1-ノニニル及び1-デシニル等が挙げられ、好ましくはC₅-C₁₀アルキニル基として、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-ヘブチニル、1-オクチニル、1-ノニニル及び1-デシニル等が挙げられる。いずれも水酸基又はC₁-C₇アルキル基で置換されていてもよい。

30 【0024】C₁-C₁₀アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘブチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ及びデシルオキシ等が挙げられ、好ましくはC₄-C₁₀アルコキシ基として、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘブチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ及びデシルオキシ等が挙げられる。いずれも水酸基又はC₁-C₇アルキル基で置換されていてもよい。

40 【0025】C₂-C₁₀アルケニルオキシ基としては、エテニルオキシ、1-プロペニルオキシ、2-プロペニルオキシ、1-ブテニルオキシ、2-ブテニルオキシ、3-ブテニルオキシ、1-ペンテニルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ペンテニルオキシ、4-ペンテニルオキシ、2,4-ペンタジエニルオキシ、1-ヘキセニルオキシ、2-ヘキセニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ、4-ヘキセニルオキシ、5-ヘキセニルオキシ、2,4-ヘキサジエニルオキシ、1-ヘブテニルオキシ、1-オクテニルオキシ、1-ノネニルオキシ及び

1-デセニルオキシ等が挙げられ、好ましくは C_5-C_{10} アルケニルオキシ基として、1-ペンテニルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ペンテニルオキシ、4-ペンテニルオキシ、2,4-ペンタジエニルオキシ、1-ヘキセニルオキシ、2-ヘキセニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ、4-ヘキセニルオキシ、5-ヘキセニルオキシ、2,4-ヘキサジエニルオキシ、1-ヘプタニルオキシ、1-オクタニルオキシ、1-ノネニルオキシ及び1-デセニルオキシ等が挙げられる。いずれも水酸基又は C_1-C_7 アルキル基で置換されていてもよい。

【0026】 C_1-C_{10} アルキルチオ基としては、メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、*i*-プロピルチオ、*n*-ブチルチオ、*i*-ブチルチオ、*s*-ブチルチオ、*t*-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、オクチルチオ、ノニルチオ及びデシルチオ等が挙げられ、好ましくは C_5-C_{10} アルキルチオ基として、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、オクチルチオ、ノニルチオ及びデシルチオ等が挙げられる。いずれも水酸基又は C_1-C_7 アルキル基で置換されていてもよい。

【0027】 C_1-C_{10} モノアルキルアミノ基としては、メチルアミノ、エチルアミノ、*n*-プロピルアミノ、*i*-プロピルアミノ、*n*-ブチルアミノ、*i*-ブチルアミノ、*s*-ブチルアミノ、*t*-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ヘプチルアミノ、オクチルアミノ、ノニルアミノ及びデシルアミノ等が挙げられ、好ましくは C_5-C_{10} モノアルキルアミノ基として、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ヘプチルアミノ、オクチルアミノ、ノニルアミノ及びデシルアミノ等が挙げられる。いずれも水酸基又は C_1-C_7 アルキル基で置換されていてもよい。

【0028】 C_1-C_{10} アルキルアミノ基として、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ-*n*-プロピルアミノ、ジ-*i*-プロピルアミノ、ジ-*n*-ヘキシルアミノ、*N*-メチル-*N*-*n*-ペンチルアミノ、*N*-メチル-*N*-*n*-ヘキシルアミノ、*N*-メチル-*N*-*n*-ヘプチルアミノ、*N*-メチル-*N*-*n*-オクチルアミノ、*N*-メチル-*N*-*n*-ノニルアミノ、及び*N*-メチル-*N*-*n*-デシルアミノ等が挙げられ、好ましくは*N*-メチル-*N*-*n*-ペンチルアミノ、*N*-メチル-*N*-*n*-ヘキシルアミノ、*N*-メチル-*N*-*n*-ヘプチルアミノ、*N*-メチル-*N*-*n*-オクチルアミノ、*N*-メチル-*N*-*n*-ノニルアミノ、及び*N*-メチル-*N*-*n*-デシルアミノ等が挙げられる。いずれも水酸基又は C_1-C_7 アルキル基で置換されていてもよい。

【0029】Zにおいて、

【0030】 C_3-C_{10} シクロアルキル基としては、シクロプロピル、1-メチルシクロプロピル、2-メチルシクロプロピル、4-メチルシクロヘキシル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、ビシクロ

〔2. 2. 1〕ヘプチル、ビシクロ〔3. 1. 1〕ヘプチル、ビシクロ〔2. 2. 2〕オクチル、1-アダマン

チル及び2-アダマンチル等が挙げられ、好ましくは、 C_6-C_{10} シクロアルキル基として、シクロヘキシル、ビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプチル、ビシクロ〔3. 1. 1〕ヘプチル、ビシクロ〔2. 2. 2〕オクチル、1-アダマンチル及び2-アダマンチル等が挙げられる。いずれも、合計5個以内の置換基（該置換基は水素原子、 C_1-C_7 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基、 C_3-C_7 シクロアルケニル基、（該アルキル基、シクロアルキル基及びシクロアルケニル基は水酸基により置換されていてもよい。）

10 い。）、水酸基、 C_1-C_7 アルコキシ基、 C_1-C_7 アルキルチオ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アセトアミド基、メタンスルホニルアミド基、カルボキシル基、 C_1-C_3 アルコキシカルボニル基、ニトリル基、カルバモイル基、スルファモイル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、フェニル、ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル又はベンジル（該フェニル、ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル及びベンジルは、いずれも、 C_1-C_7 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基、 C_1-C_3 アルコキシ基、 C_1-C_3 アルキルチオ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基又はジメチルアミノ基の中から最大5個まで置換されていてもよい。）

20 1-テトラゾリル、3-テトラゾリル、5-テトラゾリル、チアゾリジンジオン-5-イル、チアゾリジンジオン-5-イルメチルを表す。）を有していてもよい。

【0031】 C_3-C_7 シクロアルケニル基として、シクロヘキセニル（該シクロヘキセニルとしては、1-シクロヘキセニル、2-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニルが挙げられる。）

30 シクロペンタジエニル、2-ビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプテニル及び2, 5-ビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプタジエニル等が挙げられる。いずれも、合計5個以内の置換基（該置換基は水素原子、 C_1-C_7 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基、 C_3-C_7 シクロアルケニル基、（該アルキル基、シクロアルキル基及びシクロアルケニル基は水酸基により置換されていてもよい。）

40 水酸基、 C_1-C_7 アルコキシ基、 C_1-C_7 アルキルチオ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アセトアミド基、メタンスルホニルアミド基、カルボキシル基、 C_1-C_3 アルコキシカルボニル基、ニトリル基、カルバモイル基、スルファモイル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、フェニル、ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル又はベンジル（該フェニル、ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル及びベンジルは、いずれも、 C_1-C_7 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基、 C_1-C_3 アルコキシ基、 C_1-C_3 アルキルチオ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基又はジメチルアミノ基の中から最大5個まで置換されていてもよい。）

50 1-テトラゾリル、3-テトラゾリル、5-テトラゾリル

ル、チアゾリジンジオン-5-イル、チアゾリジンジオン-5-イルメチルを表す。)を有していてもよい。

【0032】 C_6-C_{14} 芳香族基として、フェニル、ナフチル(該ナフチルとしては、 α -ナフチル、 β -ナフチルが挙げられる。)、インデニル(該インデニルとしては、1-インデニル、2-インデニル、3-インデニル、4-インデニル、5-インデニル、6-インデニル、7-インデニルが挙げられる。)、インダニル(該インダニルとしては1-インダニル、2-インダニル、4-インダニル、5-インダニルが挙げられる。)、又はフルオレニル(該フルオレニルとしては、1-フルオレニル、2-フルオレニル、3-フルオレニル、4-フルオレニル、9-フルオレニルが挙げられる。)、等が挙げられ、好ましくは C_6-C_{14} 芳香族基として、フェニル、ナフチル(該ナフチルとしては、 α -ナフチル、 β -ナフチルが挙げられる。)、又はフルオレニル(該フルオレニルとしては、1-フルオレニル、2-フルオレニル、3-フルオレニル、4-フルオレニル、9-フルオレニルが挙げられる。))等が挙げられる。いずれも、合計5個以内の置換基(該置換基は水素原子、 C_1-C_7 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基、 C_3-C_7 シクロアルケニル基、(該アルキル基、シクロアルキル基及びシクロアルケニル基は水酸基により置換されていてもよい。))、水酸基、 C_1-C_7 アルコキシ基、 C_1-C_7 アルキルチオ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アセトアミド基、メタンスルホニルアミド基、カルボキシル基、 C_1-C_3 アルコキシカルボニル基、ニトリル基、カルバモイル基、スルファモイル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、フェニル、ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル又はベンジル(該フェニル、ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル及びベンジルは、いずれも、 C_1-C_7 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基、 C_1-C_3 アルコキシ基、 C_1-C_3 アルキルチオ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基又はジメチルアミノ基の中から最大5個まで置換されていてもよい。)、1-テトラゾリル、3-テトラゾリル、5-テトラゾリル、チアゾリジンジオン-5-イル、チアゾリジンジオン-5-イルメチルを表す。)を有していてもよい。

【0033】 C_4-C_{12} 複素環芳香族基が、フリル(該フリルとしては、2-フリル、3-フリルが挙げられる。)、チエニル(該チエニルとしては、2-チエニル、3-チエニルが挙げられる。)、ピロリル(該ピロリルとしては、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリルが挙げられる。)、オキサゾリル(該オキサゾリルとしては、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリルが挙げられる。)、チアゾリル(該チアゾリルとしては、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリルが挙げられる。)、イソオキサゾリル(該イソオキサゾリルとしては、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソ

オキサゾリルが挙げられる。)、イソチアゾリル(該イソチアゾリルとしては、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリルが挙げられる。)、フラザニル(該フラザニルとしては、3-フラザニルが挙げられる。)、ピラゾリル(該ピラゾリルとしては、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリルが挙げられる。)、オキソピラゾリル(該オキソピラゾリルとしては、3-オキソピラゾール-1-イル、3-オキソピラゾール-2-イル、3-オキソピラゾール-3-イル、3-オキソピラゾール-4-イル、4-オキソピラゾール-3-イルが挙げられる。)、イミダゾリル(該イミダゾリルとしては、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリルが挙げられる。)、オキソイミダゾリル(該オキソイミダゾリルとしては、2-オキソイミダゾール-1-イル、2-オキソイミダゾール-4-イルが挙げられる。)、トリアゾリル(該トリアゾリルとしては、1,2,3-トリアゾール-1-イル、1,2,3-トリアゾール-2-イル、1,2,3-トリアゾール-4-イル、1,2,4-トリアゾール-1-イル、1,2,4-トリアゾール-3-イル、1,2,4-トリアゾール-4-イルが挙げられる。)、トリアゾロニル(該トリアゾロニルとしては、1,2,4(2H,4H)-トリアゾール-3-オン-2-イル、1,2,4(2H,4H)-トリアゾール-3-オン-4-イル、1,2,4(2H,4H)-トリアゾール-3-オン-5-イル、1,2,4(1H,2H)-トリアゾール-3-オン-1-イル、1,2,4(1H,2H)-トリアゾール-3-オン-2-イル、1,2,4(1H,2H)-トリアゾール-3-オン-5-イルが挙げられる。)、テトラゾリル(該テトラゾリルとしては、1-テトラゾリル、2-テトラゾリル、5-テトラゾリルが挙げられる。)、ピラニル(該ピラニルとしては、2-ピラニル、3-ピラニル、4-ピラニルが挙げられる。)、ピリジル(該ピリジルとしては、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジルが挙げられる。)、ピリドニル(該ピリドニルとしては、2-ピリドン-1-イル、2-ピリドン-3-イル、2-ピリドン-4-イル、2-ピリドン-5-イル、2-ピリドン-6-イル、4-ピリドン-1-イル、4-ピリドン-2-イル、4-ピリドン-3-イルが挙げられる。)、ピリダジニル(該ピリダジニルとしては、3-ピリダジニル、4-ピリダジニルが挙げられる。)、ピリダジノニル(該ピリダジノニルとしては、3(2H)-ピリダジノン-2-イル、3(2H)-ピリダジノン-4-イル、3(2H)-ピリダジノン-5-イル、3(2H)-ピリダジノン-6-イル、4(1H)-ピリダジノン-1-イル、4(1H)-ピリダジノン-3-イル、4(1H)-ピリダジノン-5-イル、4(1H)-ピリダジノン-6-イルが挙げられる。)、ピリミジニル(該ピリミジニルとしては、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニルが挙げられる。)、ピリミジノニル(該ピリミジノニルとしては、2(1H)-ピリミジノン-1-イル、2(1H)-ピリミジノン-4-イル、2(1H)-ピリミジノン-5-イル、2(1H)-ピリミジノン-6-イル、4(3H)-ピリミジノン-2-イル、4(3H)-ピリミジノン-3-イル、4(3H)-ピリミジノン-5-イル、4(3H)-ピリミジノン-6-イル、4(1H)-ピリミジノン-1-イル、4(1H)-

ピリミジノン-2-イル、4(1H)-ピリミジノン-5-イル、4(1H)-ピリミジノン-6-イルが挙げられる。)、ピラジニル(該ピラジニルとしては、2-ピラジニル、2(1H)-ピラジニン-1-イル、2(1H)-ピラジニン-3-イル、2(1H)-ピラジニン-5-イル、2(1H)-ピラジニン-6-イルが挙げられる。)、トリアジニル(該トリアジニルとしては、1,2,3-トリアジン-4-イル、1,2,3-トリアジン-5-イル、1,2,4-トリアジン-3-イル、1,2,4-トリアジン-5-イル、1,2,4-トリアジン-6-イルが挙げられる。)、テトラジニル(該テトラジニルとしては、1,2,3,4-テトラジン-5-イル、1,2,4,5-テトラジン-3-イルが挙げられる。)、インドリル(該インドリルとしては、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリルが挙げられる。)、キノリル(該キノリルとしては、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリルが挙げられる。)、キノロンニル(該キノロンニルとしては、2-キノロン-1-イル、2-キノロン-3-イル、2-キノロン-4-イル、2-キノロン-5-イル、2-キノロン-6-イル、2-キノロン-7-イル、2-キノロン-8-イル、4-キノロン-1-イル、4-キノロン-2-イル、4-キノロン-3-イル、4-キノロン-5-イル、4-キノロン-6-イル、4-キノロン-7-イル、4-キノロン-8-イルが挙げられる。)、ベンゾフラニル(該ベンゾフラニルとしては、2-ベンゾフラニル、3-ベンゾフラニル、4-ベンゾフラニル、5-ベンゾフラニル、6-ベンゾフラニル、7-ベンゾフラニルが挙げられる。)、ベンゾチエニル(該ベンゾチエニルとしては、2-ベンゾチエニル、3-ベンゾチエニル、4-ベンゾチエニル、5-ベンゾチエニル、6-ベンゾチエニル、7-ベンゾチエニルが挙げられる。)、イソキノリル(該イソキノリルとしては、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリルが挙げられる。)、イソキノロンニル(該イソキノロンニルとしては、1-イソキノロン-2-イル、1-イソキノロン-3-イル、1-イソキノロン-4-イル、1-イソキノロン-5-イル、1-イソキノロン-6-イル、1-イソキノロン-7-イル、1-イソキノロン-8-イル、3-イソキノロン-2-イル、3-イソキノロン-4-イル、3-イソキノロン-5-イル、3-イソキノロン-6-イル、3-イソキノロン-7-イル、3-イソキノロン-8-イルが挙げられる。)、ベンゾキサゾリル(該ベンゾキサゾリルとしては、2-ベンゾキサゾリル、4-ベンゾキサゾリル、5-ベンゾキサゾリル、6-ベンゾキサゾリル、7-ベンゾキサゾリルが挙げられる。)、ベンゾチアゾリル(該ベンゾチアゾリルとしては、2-ベンゾチアゾリル、4-ベンゾチアゾリル、5-ベンゾチアゾリル、6-ベンゾチアゾリル、7-ベンゾチアゾリルが挙げられる。)、ベンゾピラゾリル(ベンゾピラゾリルとしては、1-ベンゾピラゾリル、2-ベンゾピラゾリル、3-ベンゾピラゾリル、4-ベンゾピラゾリル、5-ベンゾピラゾリル、6-ベンゾピラゾリル、7-ベンゾピラ

ゾリルが挙げられる。)、ベンゾイミダゾリル(該ベンゾイミダゾリルとしては、1-ベンゾイミダゾリル、2-ベンゾイミダゾリル、4-ベンゾイミダゾリル、5-ベンゾイミダゾリルが挙げられる。)、ベンゾトリアゾリル(該ベンゾトリアゾリルとしては、1-ベンゾトリアゾリル、4-ベンゾトリアゾリル、5-ベンゾトリアゾリルが挙げられる。)、ベンゾピラニル(該ベンゾピラニルとしては、2-ベンゾピラニル、3-ベンゾピラニル、4-ベンゾピラニル、5-ベンゾピラニル、6-ベンゾピラニル、7-ベンゾピラニル、8-ベンゾピラニルが挙げられる。)、インドリジニル(該インドリジニルとしては、1-インドリジニル、2-インドリジニル、3-インドリジニル、5-インドリジニル、6-インドリジニル、7-インドリジニル、8-インドリジニルが挙げられる。)、プリニル(該プリニルとしては、2-プリニル、6-プリニル、7-プリニル、8-プリニルが挙げられる。)、フタラジニル(該フタラジニルとしては、1-フタラジニル、5-フタラジニル、6-フタラジニルが挙げられる。)、オキソフタラジニル(該オキソフタラジニルとしては、1-オキソフタラジン-2-イル、1-オキソフタラジン-4-イル、1-オキソフタラジン-5-イル、1-オキソフタラジン-6-イル、1-オキソフタラジン-7-イル、1-オキソフタラジン-8-イルが挙げられる。)、ナフチリジニル(該ナフチリジニルとしては、2-ナフチリジニル、3-ナフチリジニル、4-ナフチリジニルが挙げられる。)、キノキサリニル(該キノキサリニルとしては、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、6-キノキサリニルが挙げられる。)、キナゾリニル(該キナゾリニルとしては、2-キナゾリニル、4-キナゾリニル、5-キナゾリニル、6-キナゾリニル、7-キナゾリニル、8-キナゾリニルが挙げられる。)、シンノリニル(該シンノリニルとしては、3-シンノリニル、4-シンノリニル、5-シンノリニル、6-シンノリニル、7-シンノリニル、8-シンノリニルが挙げられる。)、ベンゾジオキサニル(該ベンゾジオキサニルとしては、1,4-ベンゾジオキサニル-2-イル、1,4-ベンゾジオキサニル-5-イル、1,4-ベンゾジオキサニル-6-イルが挙げられる。)、オキソナフタレニル(該オキソナフタレニルとしては、1,4-オキソナフタレン-2-イル、1,4-オキソナフタレン-5-イル、1,4-オキソナフタレン-6-イルが挙げられる。)、2,3-ジヒドロベンゾフラニル(該2,3-ジヒドロベンゾフラニルとしては、2,3-ジヒドロ-4-ベンゾフラニル、2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル、2,3-ジヒドロ-6-ベンゾフラニル、2,3-ジヒドロ-7-ベンゾフラニルが挙げられる。)、ベンゾチアジニル(該ベンゾチアジニルとしては、1,4-ベンゾチアジン-2-イル、1,4-ベンゾチアジン-3-イル、1,4-ベンゾチアジン-4-イル、1,4-ベンゾチアジン-5-イル、1,4-ベンゾチアジン-6-イル、1,4-ベンゾチアジン-7-イル、1,4-ベンゾチアジン-8-イルが挙げられる。)、プテリジニル(該プテリジニルとしては、2-プテリジニル、4-プテリジニル、6-プテリジニル、7-プ

テリジニルが挙げられる。)、ピラゾロ [1,5-a] ピリミジニル (該ピラゾロ [1,5-a] ピリミジニルとしては、ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-2-イル、ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-3-イル、ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-5-イル、ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-6-イル、ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-7-イルが挙げられる。)、ピラジロ [5,1-c] [1,2,4] トリアジニル (該ピラゾロ [5,1-c] [1,2,4] トリアジニルとしては、ピラゾロ [5,1-c] [1,2,4] トリアジン-3-イル、ピラゾロ [5,1-c] [1,2,4] トリアジン-4-イル、ピラゾロ [5,1-c] [1,2,4] トリアジン-7-イル、ピラゾロ [5,1-c] [1,2,4] トリアジン-8-イルが挙げられる。)、チアゾロ [3,2-b] トリアゾリル (該チアゾロ [3,2-b] トリアゾリルとしては、チアゾロ [3,2-b] トリアゾール-2-イル、チアゾロ [3,2-b] トリアゾール-5-イル、チアゾロ [3,2-b] トリアゾール-6-イルが挙げられる。)、ベンゾピラノ [2,3-b] ピリジル (該ベンゾピラノ [2,3-b] ピリジルとしては、ベンゾピラノ [2,3-b] ピリジン-2-イル、ベンゾピラノ [2,3-b] ピリジン-3-イル、ベンゾピラノ [2,3-b] ピリジン-4-イル、ベンゾピラノ [2,3-b] ピリジン-5-イル、ベンゾピラノ [2,3-b] ピリジン-6-イル、ベンゾピラノ [2,3-b] ピリジン-7-イル、ベンゾピラノ [2,3-b] ピリジン-8-イル、ベンゾピラノ [2,3-b] ピリジン-9-イルが挙げられる。)、5H-ベンゾピラノ [2,3-b] ピリドニル (該5H-ベンゾピラノ [2,3-b] ピリドニルとしては、5H-ベンゾピラノ [2,3-b] ピリジン-5-オン-2-イル、5H-ベンゾピラノ [2,3-b] ピリジン-5-オン-3-イル、5H-ベンゾピラノ [2,3-b] ピリジン-5-オン-4-イル、5H-ベンゾピラノ [2,3-b] ピリジン-5-オン-6-イル、としては、5H-ベンゾピラノ [2,3-b] ピリジン-5-オン-7-イル、5H-ベンゾピラノ [2,3-b] ピリジン-5-オン-8-イルが挙げられる。)、キサンテニル (該キサンテニルとしては、1-キサンテニル、2-キサンテニル、3-キサンテニル、4-キサンテニル、9-キサンテニルが挙げられる。)、フェノキサチニル (該フェノキサチニルとしては、1-フェノキサチニル、2-フェノキサチニル、3-フェノキサチニル、4-フェノキサチニルが挙げられる。)、カルバゾリル (該カルバゾリルとしては、1-カルバゾリル、2-カルバゾリル、3-カルバゾリル、4-カルバゾリル、9-カルバゾリルが挙げられる。)、アクリジニル (該アクリジニルとしては、1-アクリジニル、2-アクリジニル、3-アクリジニル、4-アクリジニル、9-アクリジニルが挙げられる。)、フェナジニル (該フェナジニルとしては、1-フェナジニル、2-フェナジニル、3-フェナジニル、4-フェナジニルが挙げられる。)、フェノチアジニル (該フェノチアジニルとしては、1-フェノチアジニル、2-フェノチアジニル、3-フェノチアジニル、4-フェノチアジニル、10-フェノチアジニルが挙げられる。)、フェノキサジニル (該フェノキサジニルとしては、1-フェノキサジニル、2-フェノキサジニル、3-フェノキサジニル、4-フェノキサジニル、10-フェノキサジニル、10-フェノキサジニルが挙げられる。)、又はチアントレニル (該チアントレニルとしては、1-チアントレニル、2-チアントレニル、3-チアントレニル、4-チアントレニル、6-チアントレニル、7-チアントレニル、8-チアントレニル、9-チアントレニルが挙げられる。等が挙げられる。好ましい C_4-C_{12} 複素環芳香族基としては、フリル (該フリルとしては、2-フリル、3-フリルが挙げられる。)、チエニル (該チエニルとしては、2-チエニル、3-チエニルが挙げられる。)、ピロリル (該ピロリルとしては、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリルが挙げられる。)、オキサゾリル (該オキサゾリルとしては、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリルが挙げられる。)、チアゾリル (該チアゾリルとしては、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリルが挙げられる。)、イソオキサゾリル (該イソオキサゾリルとしては、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリルが挙げられる。)、インチアゾリル (該インチアゾリルとしては、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリルが挙げられる。)、イミダゾリル (該イミダゾリルとしては、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリルが挙げられる。)、ピリジル (該ピリジルとしては、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジルが挙げられる。)、ピリダジニル (該ピリダジニルとしては、3-ピリダジニル、4-ピリダジニルが挙げられる。)、ピリダジノニル (該ピリダジノニルとしては、3(2H)-ピリダジノン-2-イル、3(2H)-ピリダジノン-4-イル、3(2H)-ピリダジノン-5-イル、3(2H)-ピリダジノン-6-イルが挙げられる。)、ピリミジニル (該ピリミジニルとしては、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニルが挙げられる。)、ピラジニル (該ピラジニルとしては、2-ピラジニルが挙げられる。)、インドリル (該インドリルとしては、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリルが挙げられる。)、キノリル (該キノリルとしては、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリルが挙げられる。)、ベンゾキサゾリル (該ベンゾキサゾリルとしては、2-ベンゾキサゾリル、4-ベンゾキサゾリル、5-ベンゾキサゾリル、6-ベンゾキサゾリル、7-ベンゾキサゾリルが挙げられる。)、ベンゾチアゾリル (該ベンゾチアゾリルとしては、2-ベンゾチアゾリル、4-ベンゾチアゾリル、5-ベンゾチアゾリル、6-ベンゾチアゾリル、7-ベンゾチアゾリルが挙げられる。)、ベンゾイミダゾリル (該ベンゾイミダゾリルとしては、1-ベンゾイミダゾリル、2-ベンゾイミダゾリル、4-ベンゾイミダゾリル、5-ベンゾイミダゾリルが挙げられる。)、フタラジニル (該フタラジニルとしては、1-フタラジニル、5-フタラジニル、6-フタラジニルが挙げられる。)、キノキサリ

10

20

30

40

50

ニル（該キノキサリニルとしては、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、6-キノキサリニルが挙げられる。）、ベンゾチアジニル（該ベンゾチアジニルとしては、1,4-ベンゾチアジン-2-イル、1,4-ベンゾチアジン-3-イル、1,4-ベンゾチアジン-4-イル、1,4-ベンゾチアジン-5-イル、1,4-ベンゾチアジン-6-イル、1,4-ベンゾチアジン-7-イル、1,4-ベンゾチアジン-8-イルが挙げられる。）、ピラゾロ [1,5-a] ピリミジニル（該ピラゾロ [1,5-a] ピリミジニルとしては、ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-2-イル、ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-3-イル、ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-5-イル、ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-6-イル、ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-7-イルが挙げられる。）、ピラゾロ [5,1-c] [1,2,4] トリアジニル（該ピラゾロ [5,1-c] [1,2,4] トリアジニルとしては、ピラゾロ [5,1-c] [1,2,4] トリアジン-3-イル、ピラゾロ [5,1-c] [1,2,4] トリアジン-4-イル、ピラゾロ [5,1-c] [1,2,4] トリアジン-7-イル、ピラゾロ [5,1-c] [1,2,4] トリアジン-8-イルが挙げられる。）、チアゾロ [3,2-b] トリアゾリル（該チアゾロ [3,2-b] トリアゾリルとしては、チアゾロ [3,2-b] トリアゾール-2-イル、チアゾロ [3,2-b] トリアゾール-5-イル、チアゾロ [3,2-b] トリアゾール-6-イルが挙げられる。）、及びベンゾピラノ [2,3-b] ピリジル（該ベンゾピラノ [2,3-b] ピリジルとしては、ベンゾピラノ [2,3-b] ピリジン-2-イル、ベンゾピラノ [2,3-b] ピリジン-3-イル、ベンゾピラノ [2,3-b] ピリジン-4-イル、ベンゾピラノ [2,3-b] ピリジン-5-イル、ベンゾピラノ [2,3-b] ピリジン-6-イル、ベンゾピラノ [2,3-b] ピリジン-7-イル、ベンゾピラノ [2,3-b] ピリジン-8-イル、ベンゾピラノ [2,3-b] ピリジン-9-イルが挙げられる。）等が挙げられる。いずれも、合計5個以内の置換基（該置換基は水素原子、 C_1-C_7 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルケニル基、（該アルキル基、シクロアルケニル基は水酸基により置換されていてもよい。）、水酸基、 C_1-C_7 アルコキシ基、 C_1-C_7 アルキルチオ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アセトアミド基、メタンスルホニルアミド基、カルボキシル基、 C_1-C_3 アルコキシカルボニル基、ニトリル基、カルバモイル基、スルファモイル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、フェニル、ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル又はベンジル（該フェニル、ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル及びベンジルは、いずれも、 C_1-C_7 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基、 C_1-C_3 アルコキシ基、 C_1-C_3 アルキルチオ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基又はジメチルアミノ基の中から最大5個まで置換されていてもよい。）、1-テトラゾリル、3-テトラゾリル、5-テトラゾリル、チアゾリジンジオン-5-イル、チアゾリ

ジンジオン-5-イルメチルを表す。）を有していてもよい。

【0034】 C_4-C_6 複素脂環式基が、ピペリジル（該ピペリジルとしては、1-ピペリジル、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジルが挙げられる。）、ピロリジニル（該ピロリジニルとしては、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニルが挙げられる。）、イミダゾリジニル（該イミダゾリジニルとしては、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニルが挙げられる。）、ピラゾリジニル（該ピラゾリジニルとしては、1-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニルが挙げられる。）、モルホニル（該モルホニルとしては、2-モルホニル、3-モルホニル、4-モルホニルが挙げられる。）、又はテトラヒドロフラニル（該テトラヒドロフラニルとしては、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニルが挙げられる。）等が挙げられる。いずれも、合計5個以内の置換基（該置換基は水素原子、 C_1-C_7 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基、 C_3-C_7 シクロアルケニル基、（該アルキル基、シクロアルケニル基及びシクロアルケニル基は水酸基により置換されていてもよい。）、水酸基、 C_1-C_7 アルコキシ基、 C_1-C_7 アルキルチオ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アセトアミド基、メタンスルホニルアミド基、カルボキシル基、 C_1-C_3 アルコキシカルボニル基、ニトリル基、カルバモイル基、スルファモイル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、フェニル、ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル又はベンジル（該フェニル、ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル及びベンジルは、いずれも、 C_1-C_7 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基、 C_1-C_3 アルコキシ基、 C_1-C_3 アルキルチオ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基又はジメチルアミノ基の中から最大5個まで置換されていてもよい。）、1-テトラゾリル、3-テトラゾリル、5-テトラゾリル、チアゾリジンジオン-5-イル、チアゾリジンジオン-5-イルメチルを表す。）を有していてもよい。

【0035】 R^a 、 R^b 、 R^c において、

【0036】 C_1-C_7 アルキル基としては、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル及び n -ヘプチル等が挙げられる。好ましくは、メチル、エチル及び n -プロピル等が挙げられる。いずれも水酸基で置換されていてもよい。

【0037】 C_3-C_7 シクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル及びビシクロ [3. 1. 1] ヘプチル等が挙げられる。好ましくは、シクロプロピル及びシクロヘキシル等が挙げられる。いずれも水酸基で置換されていてもよ

い。

【0038】 C_3-C_7 シクロアルケニル基としては、1-シクロヘキセニル、2-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、シクロペンタジエニル、2-ビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプテニル及び2, 5-ビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプタジエニル等が挙げられる。いずれも水酸基で置換されていてもよい。

【0039】 C_1-C_7 アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*i*-ブトキシ、*s*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ及びヘプチルオキシ等が挙げられる。

【0040】 C_1-C_7 アルキルチオ基としては、メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、*i*-プロピルチオ、*n*-ブチルチオ、*i*-ブチルチオ、*s*-ブチルチオ、*t*-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ及びヘプチルチオ等が挙げられる。

【0041】ナフチル基としては、 α -ナフチル基及び β -ナフチル基が挙げられる。フラニル基としては、2-フラニル基及び3-フラニル基が挙げられる。チエニル基としては、2-チエニル基及び3-チエニル基が挙げられる。イミダゾリル基としては1-イミダゾリル基、2-イミダゾリル基、及び4-イミダゾリル基が挙げられる。ピリジル基としては、2-ピリジル基、3-ピリジル基及び4-ピリジル基が挙げられる。いずれも、 C_1-C_7 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基、 C_1-C_3 アルコキシ基、 C_1-C_3 アルキルチオ基、水酸基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ニトロ基又はジメチルアミノ基の中から最大5個まで置換されていてもよい。

【0042】フェニル基及びベンジル基は、 C_1-C_7 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基、 C_1-C_3 アルコキシ基、 C_1-C_3 アルキルチオ基、水酸基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ニトロ基又はジメチルアミノ基の中から最大5個まで置換されていてもよい。

【0043】 C_1-C_3 アルコキシカルボニル基として、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル及び*i*-プロポキシカルボニル等が挙げられる。

【0044】ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子が挙げられ、好ましくは、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子が挙げられる。

【0045】 R^2 及び R^3 は各々独立して、水素原子、 C_1-C_7 アルキル基（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル及び*n*-ヘプチル等が挙げられ、好ましくはメチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル又は*t*-ブチル等が挙げられる。該 C_1-C_7 アルキル基は水酸基により最大2個、好ましくは1個まで置換を受けていてもよい。）、 C_3-C_7 シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シ

クロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプチル及びビシクロ〔3. 1. 1〕ヘプチル等が挙げられ、好ましくはシクロプロピル又はシクロヘキシル等が挙げられる。該 C_3-C_7 シクロアルキル基は水酸基により最大2個、好ましくは1個まで置換を受けていてもよい。）、ナフチル基（例えば、 α -ナフチル基及び β -ナフチル基が挙げられる。）、ベンジル基、ピリジル基（例えば、2-ピリジル基、3-ピリジル基及び4-ピリジル基等が挙げられ、好ましくは2-ピリジル基等が挙げられる。）、ピリミジニル基（例えば、2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基及び5-ピリミジニル基等が挙げられる。）、ピリダジニル基（例えば、3-ピリダジニル基及び4-ピリダジニル基等が挙げられる。）、フラニル基（例えば、2-フラニル基及び3-フラニル基等が挙げられる。）、チエニル基（例えば、2-チエニル基及び3-チエニル基等が挙げられる。）、ピロリル基（例えば、1-ピロリル基、2-ピロリル基及び3-ピロリル基等が挙げられる。）、ピラゾリル基（例えば、1-ピラゾリル基、3-ピラゾリル基及び4-ピラゾリル基等が挙げられる。）、イミダゾリル基（例えば、1-イミダゾリル基、2-イミダゾリル基及び4-イミダゾリル基等が挙げられる。）、ピラニル基（例えば、2-ピラニル、3-ピラニル及び4-ピラニル等が挙げられ、好ましくは2-ピラニル、等が挙げられる。）、キノリル基（例えば、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル及び8-キノリル等が挙げられ、好ましくは2-キノリル等が挙げられる。）、ベンゾオキサゾリル基（例えば、2-ベンゾオキサゾリル基、4-ベンゾオキサゾリル基、5-ベンゾオキサゾリル基、6-ベンゾオキサゾリル基及び7-ベンゾオキサゾリル基等が挙げられ、好ましくは2-ベンゾオキサゾリル基等が挙げられる。）、ベンゾチアゾリル基（例えば、2-ベンゾチアゾリル基、4-ベンゾチアゾリル基及び7-ベンゾチアゾリル基等が挙げられ、好ましくは2-ベンゾチアゾリル基等が挙げられる。）、ベンゾイミダゾリル基（例えば、1-ベンゾイミダゾリル基、2-ベンゾイミダゾリル基、4-ベンゾイミダゾリル基及び5-ベンゾイミダゾリル基等が挙げられ、好ましくは2-ベンゾイミダゾリル基等が挙げられる。）を表す。

【0046】 R^2 及び R^3 がピラゾール環上の3位、4位又は5位の炭素原子と結合している場合のハロゲン原子の例としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子が挙げられ、好ましくは、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子が挙げられ、更に好ましくは塩素原子又は臭素原子が挙げられる。

【0047】 R^2 及び R^3 が、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル

基、フラニル基、チエニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピラニル基、キノリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、及びベンゾイミダゾリル基を表す場合、該フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、フラニル基、チエニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピラニル基、キノリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、及びベンゾイミダゾリル基の置換基の説明において、

【0048】 C_1-C_7 アルキル基としては、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル及び n -ヘプチル等が挙げられ、好ましくはメチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル又は t -ブチル等が挙げられる。

【0049】 C_1-C_7 アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、 i -プロポキシ、 n -ブトキシ、 i -ブトキシ、 s -ブトキシ、 t -ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ及びヘプチルオキシ等が挙げられ、好ましくはメトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、 i -プロポキシ、 n -ブトキシ、 i -ブトキシ、 s -ブトキシ又は t -ブトキシ等が挙げられる。

【0050】ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子が挙げられ、好ましくは、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子が挙げられる。

【0051】更に上記に示される置換基の例の中で、 R^2 及び VR^3 は、好ましくはピラゾール環上の1位の窒素原子上又は4位の炭素原子上に結合し、 R^2 及び VR^3 がピラゾール環上の4位の炭素原子上に結合している場合、更に好ましくは水素原子、メチル、エチル、フェニル基、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子を表す。 R^2 及び VR^3 がピラゾール環上の1位の窒素原子上に結合している場合、更に好ましくは水素原子、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、 n -ヘプチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、 α -ナフチル基、 β -ナフチル基、2-ピリジル基、ベンジル基、を表す。

【0052】 R^4 は、水素原子又は C_1-C_7 アルキル基（例えばメチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル及び n -ヘプチル等が挙げられ、好ましくはメチル等が挙げられる）を表すか、 R^7 と一緒に結合を表し、好ましくは水素原子又はメチルを表すか、 R^7 と一緒に結合を表し、更に好ましくは水素原子を表すか、又は R^7 と一緒に結合を表す。

【0053】 R^5 は、水素原子又はカルボキシメチル基を表し、好ましくは水素原子を表す。

【0054】 R^6 は、水素原子、 C_1-C_7 アルキル基（例えばメチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル及び n -ヘプチル等が挙げられ、好ましくはメチル等が挙げられる）及び C_3-C_7 シクロアルキル基（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられ、好ましくはシクロプロピル等が挙げられる）を表し、好ましくは水素原子又はメチルを表し、更に好ましくは水素原子を表す。

【0055】 R^7 は、水素原子、 C_1-C_7 アルキル基（例えばメチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル及び n -ヘプチル等が挙げられ、好ましくはメチル等が挙げられる）及び C_3-C_7 シクロアルキル基（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられ、好ましくはシクロプロピル等が挙げられる）を表すか、 R^4 と一緒に結合を表し、好ましくは水素原子を表すか、 R^4 と一緒に結合を表す。

【0056】 X^1 はS又はOを表し、好ましくはSを表す。

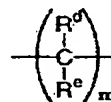
【0057】 X^2 はS、O又はNHを表し、好ましくはO又はSを表し、更に好ましくはOを表す。

【0058】VはO、S、SO、SO₂及び NR^8 （ R^8 は水素原子又は C_1-C_3 アルキル（例えばメチル、エチル、 n -プロピル又は i -プロピル）が挙げられ、好ましくはメチルを表す。）を表す）を表し、好ましくはO、S又は NR^8 を表し、更に好ましくはOを表す。

【0059】Wは、水酸基、オキシ及び C_1-C_7 アルキル基により最大3個、好ましくは2個まで置換されていてよい2価の C_1-C_6 の飽和又は C_2-C_6 の不飽和鎖状炭化水素基を表す。上記の C_1-C_7 アルキル基としては、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル及び n -ヘプチル等が挙げられ、好ましくはメチルが挙げられる。

【0060】Wとして好ましくは、

【化26】



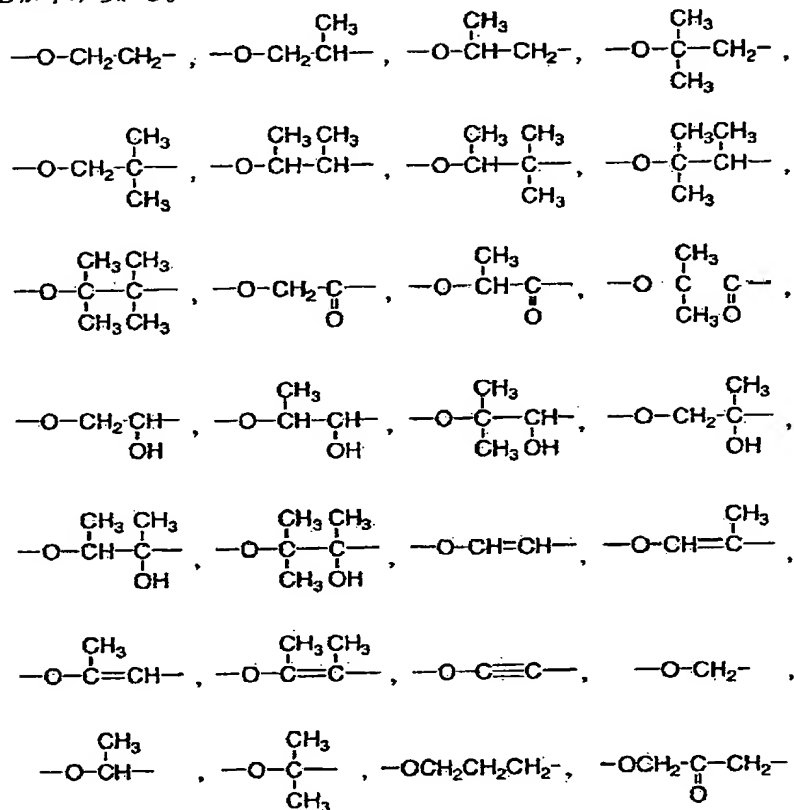
〔式中、 m は1~5を示す。 R^d 及び VR^e は、各々独立に、水素原子、メチル基又は水酸基を表すか、 R^d 及び VR^e が一緒になってオキシ基を表すか、隣接する R^d と R^e が一緒になって二重結合を表すか、隣接する R^d 、 R^d 及び VR^e 、 R^e が一緒になって三重結合を表す。（但し、Oに隣接する一番目の炭素原子上に存在する R^d と R^e が、水酸基を表す場合と、 R^d と R^e が一緒になってオキシ基を表す場合を除く。）〕が挙げられる。

【0061】Yは、好ましくはピラゾール環上の3位又

は5位の炭素原子上に結合し、R¹は、好ましくはピラゾール環上の3位、4位又は5位の炭素原子上に結合し、更に好ましくは3位又は5位の炭素原子上に結合する。

【0062】R¹としては、上記の他に-V_n-W₁-Z、-V-W-V-W-Z、-W-V-W-Z、-V-W-V-Z及び-W-V-Zが挙げられる。

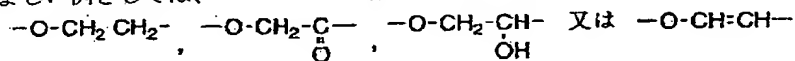
*



又は $-O-CH=CH-CH_2-$

【0065】が挙げられる。

【0066】さらに好ましい例としては、



【0068】が挙げられる。

【0069】又、-W-の好ましい例として

*【0063】-V_n-W₁-Zの例としては、-O-W-Zと-W-Zが挙げられる。上記の-O-W-の好ましい例としては、

【0064】

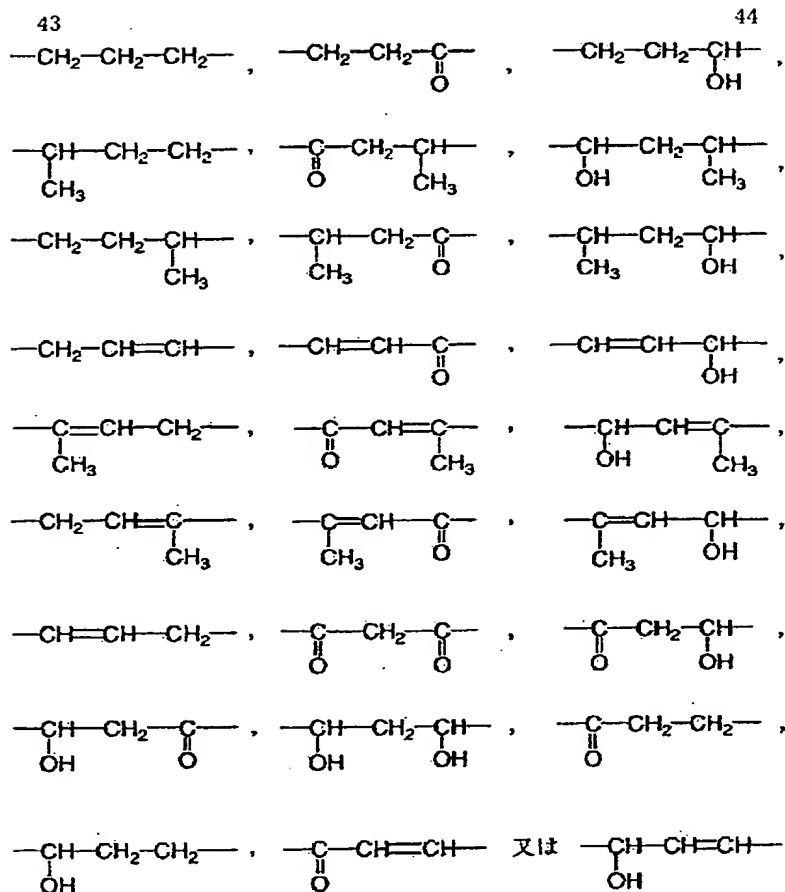
【化27】

※【0067】

※【化28】

【0070】

【化29】

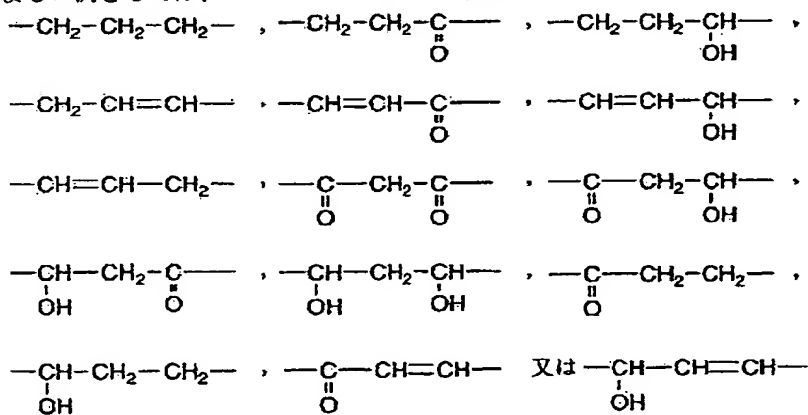


【0071】が挙げられる。

* 【0073】

【0072】さらに好ましい例としては、

* 【化30】



【0074】が挙げられる。

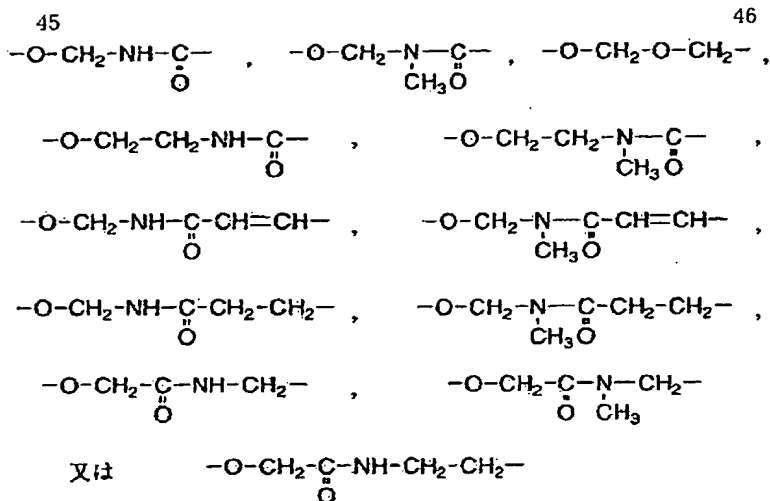
40 は、

【0075】-V-W-V-W-Zの好ましい例として

【0076】

は、-O-W-V-W-Zが挙げられ、さらに好ましく

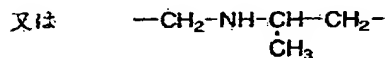
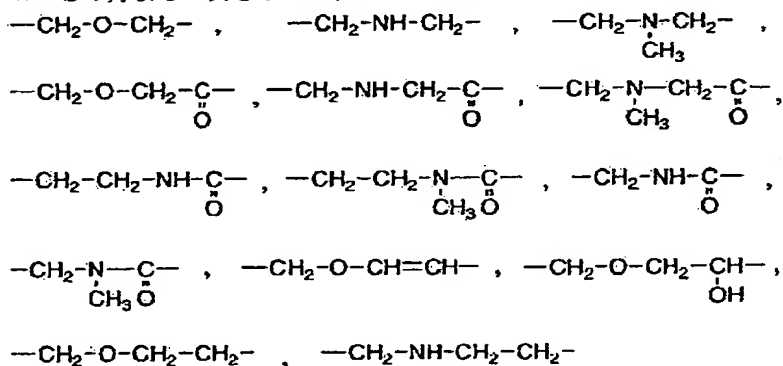
【化31】



【0077】が挙げられる。

*【0079】

【0078】-W-V-W-Zの好ましい例としては、*【化32】

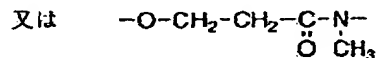
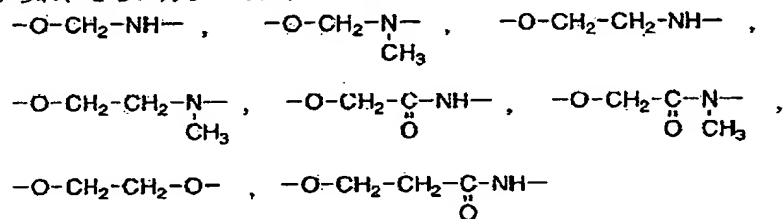


【0080】が挙げられる。

30※【0082】

【0081】-V-W-V-Zの好ましい例としては、【化33】

-O-W-V-Zが挙げられ、さらに好ましくは、※



【0083】が挙げられる。

【0085】

【0084】-W-V-の好ましい例としては、

【化34】

又はベンジル (該フェニル、ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル及びベンジルは、いずれも、 C_1-C_7 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基、 C_1-C_3 アルコキシ基、 C_1-C_3 アルキルチオ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基又はジメチルアミノ基の中から最大5個まで置換されていてもよい)、1-テトラゾリル、3-テトラゾリル、5-テトラゾリル、チアゾリジンジオン-5-イル、チアゾリジンジオン-5-イルメチルを表す)を有していてもよい。Vは、O、S、SO、SO₂又はNR⁶ (R⁶は水素原子又は C_1-C_3 アルキル基を表す)を表す。Wは、水酸基、オキソ及び C_1-C_7 アルキル基により最大3個まで置換されていてもよい2価の C_1-C_6 の飽和又は C_2-C_6 の不飽和鎖状炭化水素基を表す。k及びlは、0又は1を表す)を表すか、

-V-W-V-W-Z

(V、W及びZは、前記と同じ意味を表し、2つのV及びWは、それぞれ同じでも異なってもよい)を表すか、

-W-V-W-Z

(V、W及びZは、前記と同じ意味を表し、2つのWは、それぞれ同じでも異なってもよい)を表すか、
-V-W-V-Z

(V、W及びZは、前記と同じ意味を表し、2つのVは、それぞれ同じでも異なってもよい)を表すか、

又は

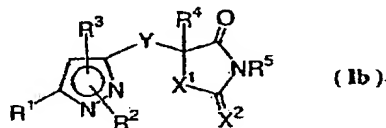
-W-V-Z

(V、W及びZは、前記と同じ意味を表す)を表す。)で表されるピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【0091】(2)式(Ia)で表される化合物が、式(Ib)

【化36】

10

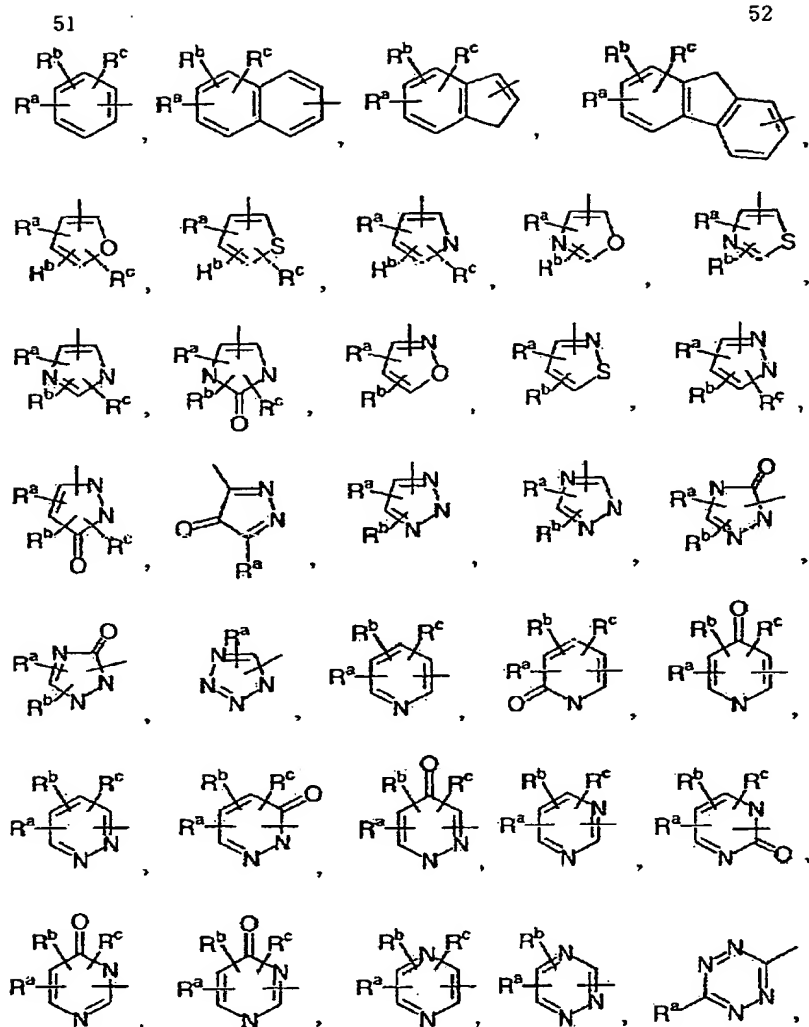


で表される上記(1)記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

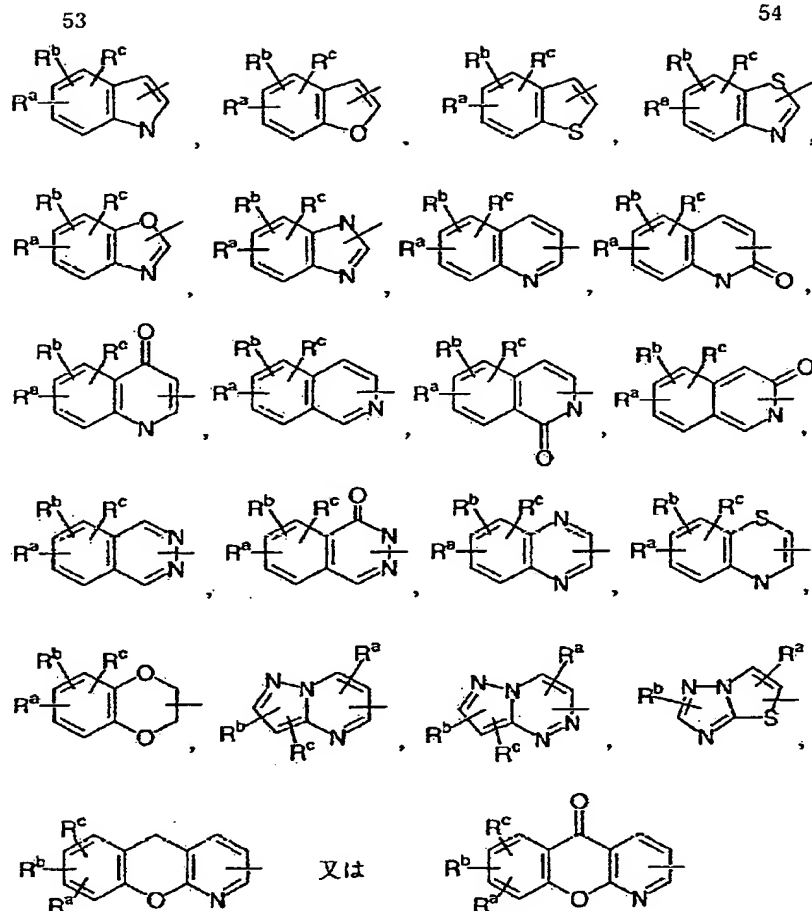
【0092】(3) R¹が、-V-W-Z、-W-Z、-V-W-V-W-Z、-W-V-W-Z、-V-W-V-Z又は-W-V-Z (Vは、O、S又はNR⁶ (R⁶は、水素原子又は C_1-C_3 アルキル基を表す)を表す。Wは、水酸基、オキソ及び C_1-C_7 アルキル基により最大3個まで置換されていてもよい2価の C_1-C_6 の飽和又は C_2-C_6 の不飽和鎖状炭化水素基を表す。V又はWが2つある場合のV又はWはそれぞれ同じでも異なってもよい。Zは、

【化37】

20



【化 38】

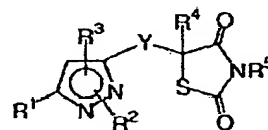


〔式中、 R^a 及び R^b は、各々独立して、水素原子、 C_1 - C_7 アルキル基、 C_3 - C_7 シクロアルキル基、 C_3 - C_7 シクロアルケニル基、(該アルキル基、シクロアルキル基及びシクロアルケニル基は水酸基により置換されていてもよい。)、水酸基、 C_1 - C_7 アルコキシ基、 C_1 - C_7 アルキルチオ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アセトアミド基、メタンスルホニルアミド基、カルボキシ基、 C_1 - C_3 アルコキシカルボニル基、ニトリル基、カルバモイル基、スルファモイル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、フェニル、 α -ナフチル、 β -ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル又はベンジル(該フェニル、 α -ナフチル、 β -ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル及びベンジルは、いずれも、 C_1 - C_7 アルキル基、 C_3 - C_7 シクロアルキル基、 C_1 - C_3 アルコキシ基、 C_1 - C_3 アルキルチオ基、水酸基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ニトロ基又はジメチルアミノ基の中から最大5個まで置換されていてもよい。)、1-テトラゾリル、3-テトラゾリル、5-テトラゾリル、チアゾリジンジオン-5-イル、チアゾリジンジオン-5-イルメチルを表し、 R^c は、水素原子、 C_1 - C_7 アルキル基、 C_3 - C_7 シクロアルキル基、ヒドロキシメチル基を表す。〕を表し、 R^2 又は R^3 が、ピラゾール環の1位の窒素原子上にある場合は、水素原子、 C_1 - C_4 アルキル基、 C_3 -

C_6 シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基又はピリジル基を表し、 R^2 又は R^3 が、ピラゾール環の4位の炭素原子上にある場合は、水素原子、 C_1 - C_4 アルキル基、フェニル基、又はハロゲン原子を表す上記(2)記載のピラゾール系チアゾリジンジオン類又はその塩。

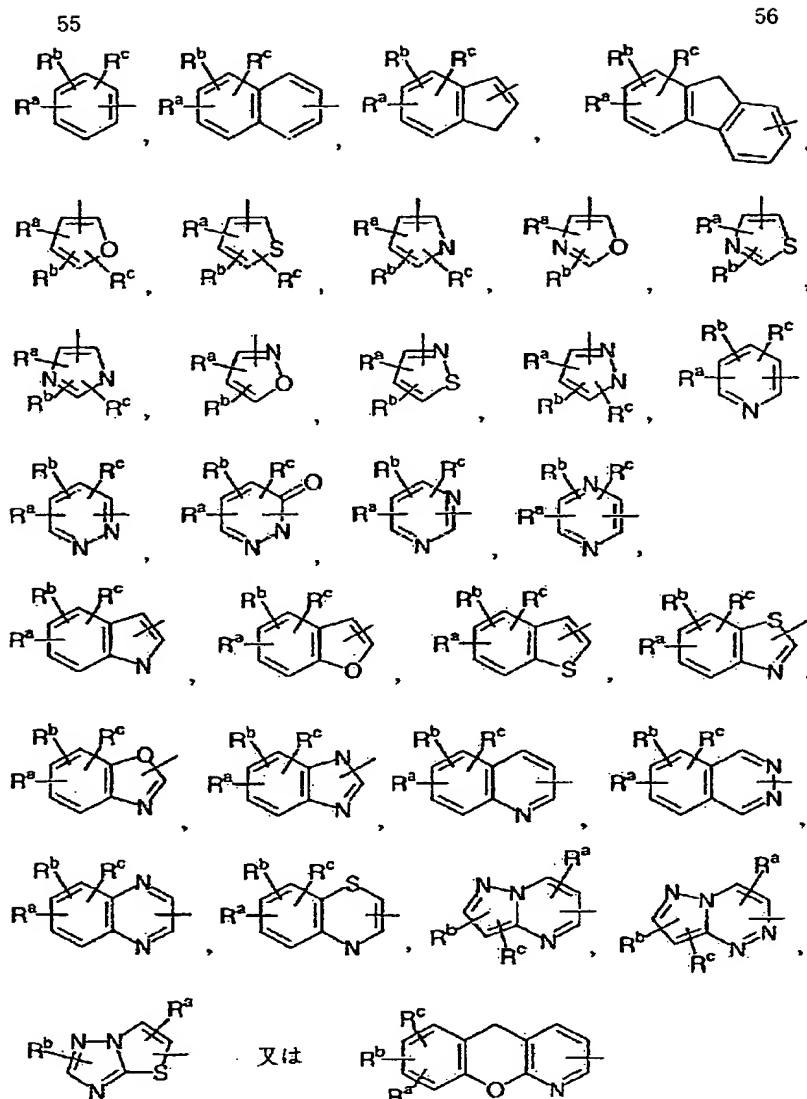
【0093】(4)

【化39】



〔式中、Yは、 CR^6R^7 (R^6 は、水素原子又はメチル基を表し、 R^7 は、水素原子を表すか、 R^4 と一緒に結合を表す。)を表す。 R^1 は- V - W - Z 、- W - Z 、- V - W - V - W - Z 、- W - V - W - Z 、- V - W - V - Z 又は- W - V - Z (V は、O、S又は NR^6 (R^6 は、水素原子又は C_1 - C_3 アルキル基を表す)を表す。 W は、水酸基、オキソ及び C_1 - C_7 アルキル基により最大3個まで置換されていてもよい2価の C_1 - C_6 の飽和又は C_2 - C_6 の不飽和鎖状炭化水素基を表す。 V 又は W が2つある場合の V 又は W はそれぞれ同じでも異なってもよい。 Z は、

【化40】



〔式中、R^a及びR^bは、各々独立して、水素原子、C₁-C₇アルキル基、C₃-C₇シクロアルキル基、C₃-C₇シクロアルケニル基、（該アルキル基、シクロアルキル基及びシクロアルケニル基は水酸基により置換されていてもよい。）、水酸基、C₁-C₇アルコキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アセトアミド基、メタンスルホニルアミド基、カルボキシル基、C₁-C₃アルコキシカルボニル基、ニトリル基、カルバモイル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、フェニル、 α -ナフチル、 β -ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル又はベンジル（該フェニル、 α -ナフチル、 β -ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル及びベンジルの、いずれも、C₁-C₇アルキル基、C₃-C₇シクロアルキル基、C₁-C₃アルコキシ基、水酸基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ニトロ基又はジメチルアミノ基の中から最大5個まで置換されていてもよい。）、5-テトラゾリル、チアゾリジンジオン-5-イル、チアゾリジンジオン-5-

イルメチルを表し、R^cは、水素原子、C₁-C₇アルキル基、C₃-C₇シクロアルキル基、ヒドロキシメチル基を表す。〕を表す。）を表す。

【0094】R^aは、水素原子又はメチル基を表すか、R⁷と一緒に結合を表す。R^bは、水素原子又はカルボキシメチル基を表す。〕を表す上記（3）記載のピラゾール系チアゾリジンジオン類又はその塩。

【0095】（5）R²が-O-W-Zを表し、Wが、水酸基、オキソ及びC₁-C₇アルキル基により最大2個まで置換されていてもよい2価のC₁-C₆の飽和又はC₂-C₆の不飽和鎖状炭化水素基を表す（但し、Oと結合する1番目の炭素が水酸基又はオキソで置換されている場合を除く。）上記（4）記載のピラゾール系チアゾリジンジオン類又はその塩。

【0096】（6）R²が-O-W-V-W-Z、-W-V-W-Z、-O-W-V-Z又は-W-V-Zを表し、VがO又はNR⁹（R⁹は、水素原子又はC₁-C₃アルキル基を表す）を表し、Wが、水酸基、オキソ及びC₁-C₇アルキル基により最大2個まで置換されていてもよい2価

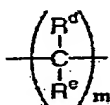
の C_1-C_6 の飽和又は C_2-C_6 の不飽和鎖状炭化水素基を表す
(但し、Oと結合する1番目の炭素が水酸基又はオキソ
で置換されている場合を除く。Wが2つある場合、Wは
それぞれ同じでも異なってもよい) 上記(4)記載
のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【0097】(7) R^1 が $-W-Z$ を表し、Wが、水酸
基、オキソ及び C_1-C_7 アルキル基により最大2個まで置
換されていてもよい2価の C_1-C_6 の飽和又は C_2-C_6 の不飽
和鎖状炭化水素基を表す上記(4)記載のピラゾール系
チアゾリジン類又はその塩。

【0098】(8) R^1 が $-O-W-Z$ を表し、Wが、

【0099】

【化41】

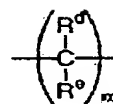


〔式中、mは1~5を示す。 R^d 及び R^e は、各々独立に、
水素原子、メチル基又は水酸基を表すか、 R^d 及び R^e が一
緒になってオキソ基を表すか、隣接する R^d と R^d が一緒に
なって二重結合を表すか、隣接する R^d 、 R^d 及び R^e 、 R^e が
一緒になって三重結合を表す。(但し、Oに隣接する一
番目の炭素原子上に存在する R^d と R^e が、水酸基を表す場
合と、 R^d と R^e が一緒になってオキソ基を表す場合を除
く。)]を表す上記(5)記載のピラゾール系チアゾリ
ジン類又はその塩。

【0100】(9) R^1 が $-O-W-V-W-Z$ 、 $-W-V-W-Z$ 、 $-O-W-V-Z$ 又は $-W-V-Z$ を表
し、Wが、

【0101】

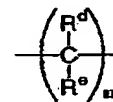
【化42】



【0102】〔式中、mは1~5を示す。 R^d 及び R^e は、
各々独立に、水素原子、メチル基又は水酸基を表すか、
 R^d 及び R^e が一緒になってオキソ基を表すか、隣接する R^d
と R^d が一緒になって二重結合を表すか、隣接する R^d 、 R^d
10 及び R^e 、 R^e が一緒になって三重結合を表す。(但し、O
に隣接する一番目の炭素原子上に存在する R^d と R^e が、水
酸基を表す場合と、 R^d と R^e が一緒になってオキソ基を表
す場合を除く。)]を表す上記(6)記載のピラゾール
系チアゾリジン類又はその塩。

【0103】(10) R^1 が $-W-Z$ を表し、Wが、

【化43】



20

〔式中、mは1~5を示す。 R^d 及び R^e は、各々独立に、
水素原子、メチル基又は水酸基を表すか、 R^d 及び R^e が一
緒になってオキソ基を表すか、隣接する R^d と R^d が一緒に
なって二重結合を表すか、隣接する R^d 、 R^d 及び R^e 、 R^e が
一緒になって三重結合を表す。)]を表す上記(7)記載
のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

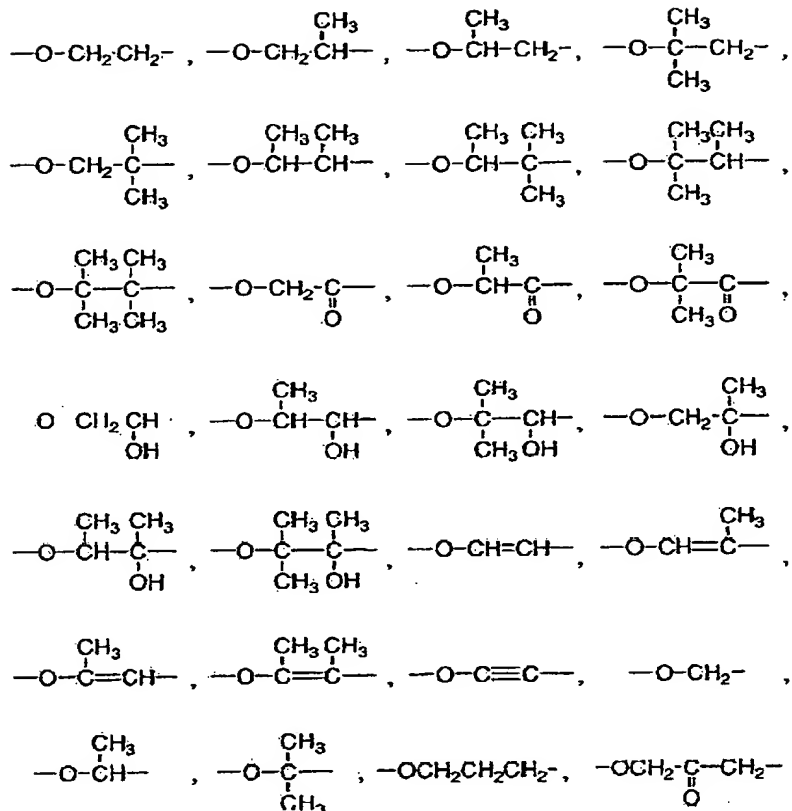
【0104】(11) R^1 が $-O-W-Z$ を表し、 $-O-W-$
W-が、

【0105】

30 【化44】

59

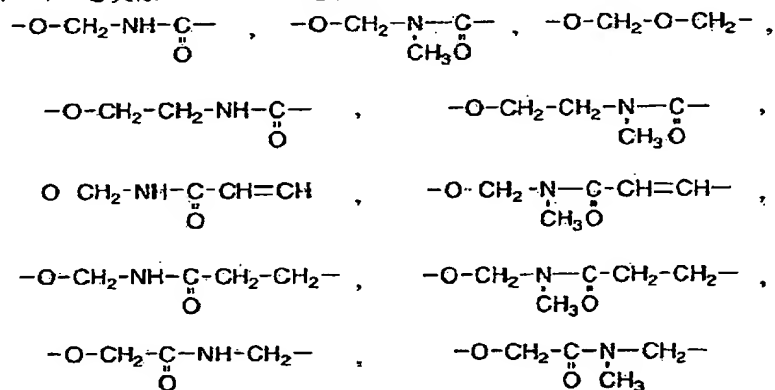
60

又は $-O-CH=CH-CH_2-$ 【0106】を表す上記(8)記載のピラゾール系チア
ゾリジン類又はその塩。*し、 $-O-W-V-W-$ が、

【0108】

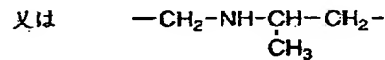
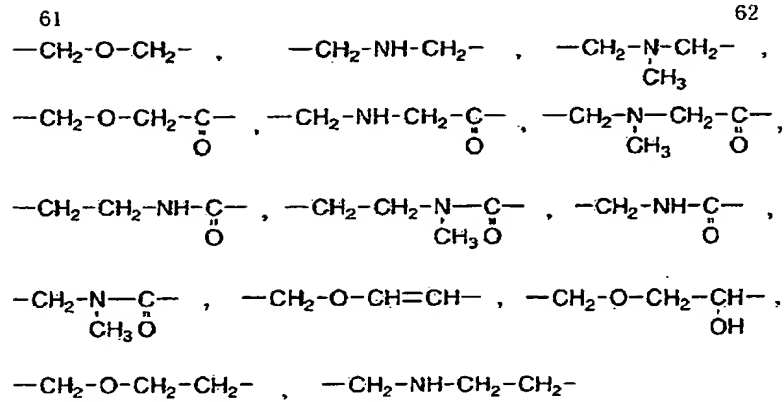
【0107】(12) R^1 が $-O-W-V-W-Z$ 、 $-W$
 $-V-W-Z$ 、 $-O-W-V-Z$ 又は $-W-V-Z$ を表*

【化45】

又は $-O-CH_2-\underset{\underset{O}{||}}{C}-NH-CH_2-CH_2-$ 【0109】を表し、 $-W-V-W-$ が、

【化46】

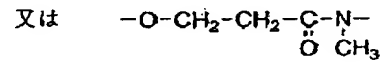
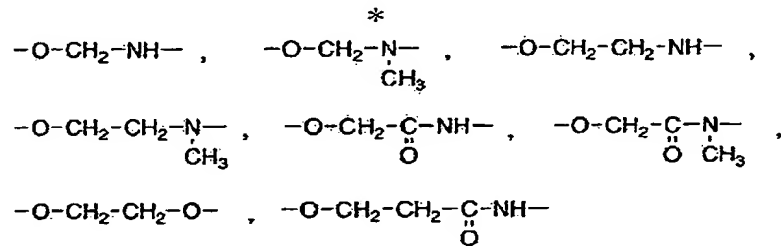
【0110】



【0111】を表し、-O-W-V-が、

*【化47】

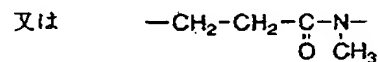
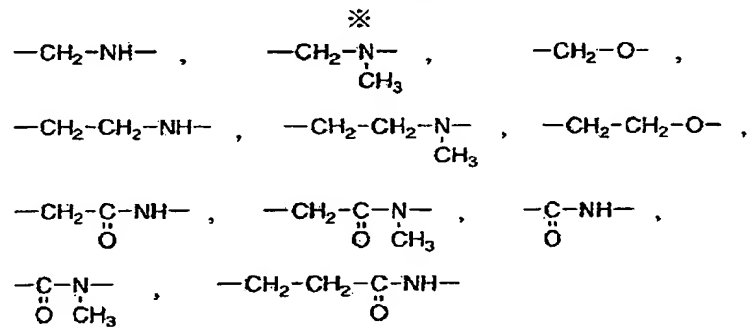
【0112】



【0113】を表し、-W-V-が、

※【化48】

【0114】

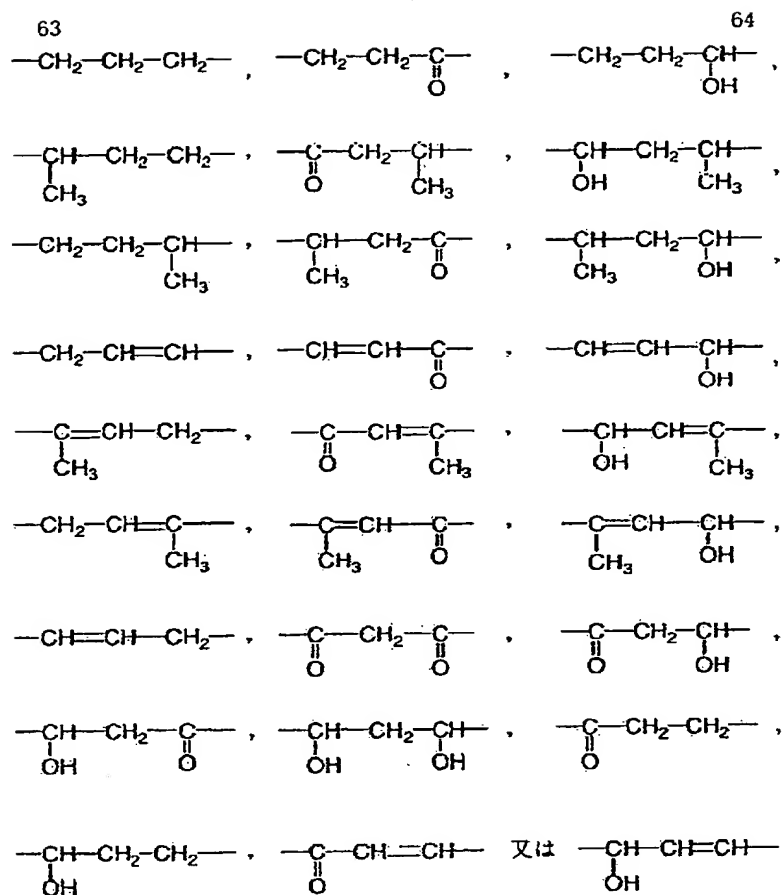
【0115】を表す上記(9)記載のピラゾール系チア
ソリジン類又はその塩。

{0117}

【化49】

【0116】(13) R'が-W-Zを表し、Wが、

40



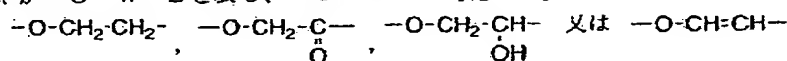
【0118】を表す上記(10)記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

*W-が、

【0120】

【0119】(14) R¹が-O-W-Zを表し、-O-*

【化50】



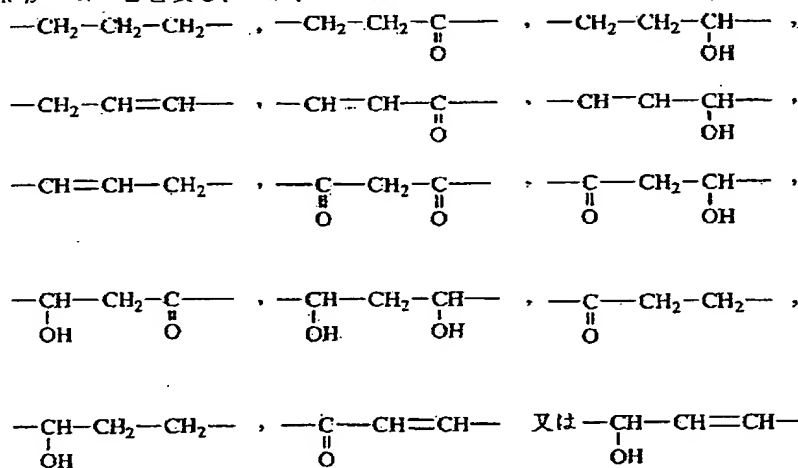
【0121】を表す上記(11)記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

※【0123】

【化51】

【0122】(15) R¹が-W-Zを表し、Wが、

※



【0124】を表す上記(13)記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

チアゾリジン類又はその塩。

【0126】(17) Yが、CHR⁷(R⁷は、R⁴と一緒に

【0125】(16) Yが、-CH₂-を表し、R⁴が、水素

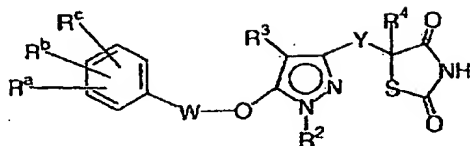
合を表す上記(5)ないし(7)記載のピラゾール系

アゾリジン類又はその塩。

【0127】(18)式

【0128】

【化52】

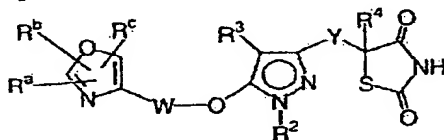


【0129】【式中、R^a、R^b、R^cは独立して、水素原子、C₁-C₇アルキル、C₁-C₇アルコキシ、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はフェニル（該フェニルは、メチル、メトキシ、又は塩素原子のうち最大3個まで置換されてもよい。）を表し、R²は水素原子、C₁-C₇アルキル又はフェニルを表し、R³は水素原子又はC₁-C₇アルキルを表し、YはCR⁶R⁷（R⁶は、水素原子又はメチル基を表す。R⁷は、水素原子を表すか又はR⁴と一緒に結合を表す。）を表し、R⁴は、水素原子を表すか又はR⁷と一緒に結合を表す。）で表される上記（14）記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【0130】(19)式

【0131】

【化53】

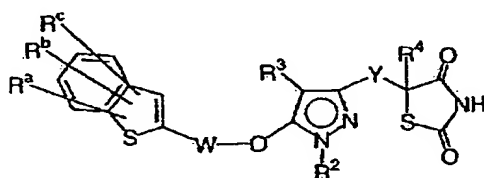


【0132】【式中、R^a、R^b、R^cは独立して、水素原子、C₁-C₇アルキル、C₁-C₇アルコキシ、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はフェニル（該フェニルは、メチル、メトキシ、又は塩素原子のうち最大3個まで置換されてもよい。）を表し、R²は水素原子、C₁-C₇アルキル又はフェニルを表し、R³は水素原子又はC₁-C₇アルキルを表し、YはCR⁶R⁷（R⁶は、水素原子又はメチル基を表す。R⁷は、水素原子を表すか又はR⁴と一緒に結合を表す。）を表し、R⁴は、水素原子を表すか又はR⁷と一緒に結合を表す。）で表される上記（14）記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【0133】(20)式

【0134】

【化54】



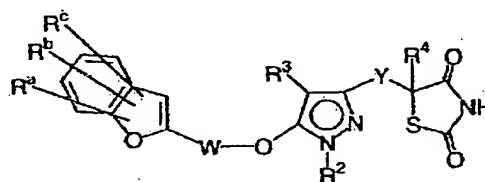
【0135】【式中、R^a、R^b、R^cは独立して、水素原子、C₁-C₇アルキル、C₁-C₇アルコキシ、フッ素原子、塩

素原子、臭素原子又はフェニル（該フェニルは、メチル、メトキシ、又は塩素原子のうち最大3個まで置換されてもよい。）を表し、R²は水素原子、C₁-C₇アルキル又はフェニルを表し、R³は水素原子又はC₁-C₇アルキルを表し、YはCR⁶R⁷（R⁶は、水素原子又はメチル基を表す。R⁷は、水素原子を表すか又はR⁴と一緒に結合を表す。）を表し、R⁴は、水素原子を表すか又はR⁷と一緒に結合を表す。）で表される上記（14）記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【0136】(21)式

【0137】

【化55】

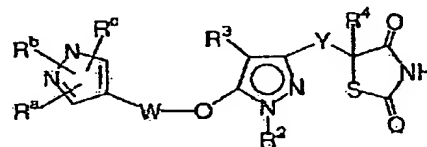


【0138】【式中、R^a、R^b、R^cは独立して、水素原子、C₁-C₇アルキル、C₁-C₇アルコキシ、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はフェニル（該フェニルは、メチル、メトキシ、又は塩素原子のうち最大3個まで置換されてもよい。）を表し、R²は水素原子、C₁-C₇アルキル又はフェニルを表し、R³は水素原子又はC₁-C₇アルキルを表し、YはCR⁶R⁷（R⁶は、水素原子又はメチル基を表す。R⁷は、水素原子を表すか又はR⁴と一緒に結合を表す。）を表し、R⁴は、水素原子を表すか又はR⁷と一緒に結合を表す。）で表される上記（14）記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【0139】(22)式

【0140】

【化56】

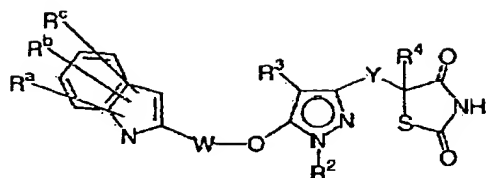


【0141】【式中、R^a、R^b、R^cは独立して、水素原子、C₁-C₇アルキル、C₁-C₇アルコキシ、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はフェニル（該フェニルは、メチル、メトキシ、又は塩素原子のうち最大3個まで置換されてもよい。）を表し、R²は水素原子、C₁-C₇アルキル又はフェニルを表し、R³は水素原子又はC₁-C₇アルキルを表し、YはCR⁶R⁷（R⁶は、水素原子又はメチル基を表す。R⁷は、水素原子を表すか又はR⁴と一緒に結合を表す。）を表し、R⁴は、水素原子を表すか又はR⁷と一緒に結合を表す。）で表される上記（14）記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【0142】(23)式

【0143】

【化57】



【0144】〔式中、 R^a 、 R^b 、 R^c は独立して、水素原子、 C_1 - C_7 アルキル、 C_1 - C_7 アルコキシ、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はフェニル（該フェニルは、メチル、メトキシ、又は塩素原子のうち最大3個まで置換されてもよい。）を表し、 R^2 は水素原子、 C_1 - C_7 アルキル又はフェニルを表し、 R^3 は水素原子又は C_1 - C_7 アルキルを表し、 Y は CR^6R^7 （ R^6 は、水素原子又はメチル基を表す。 R^7 は、水素原子を表すか又は R^4 と一緒に結合を表す。）を表し、 R^4 は、水素原子を表すか又は R^7 と一 *

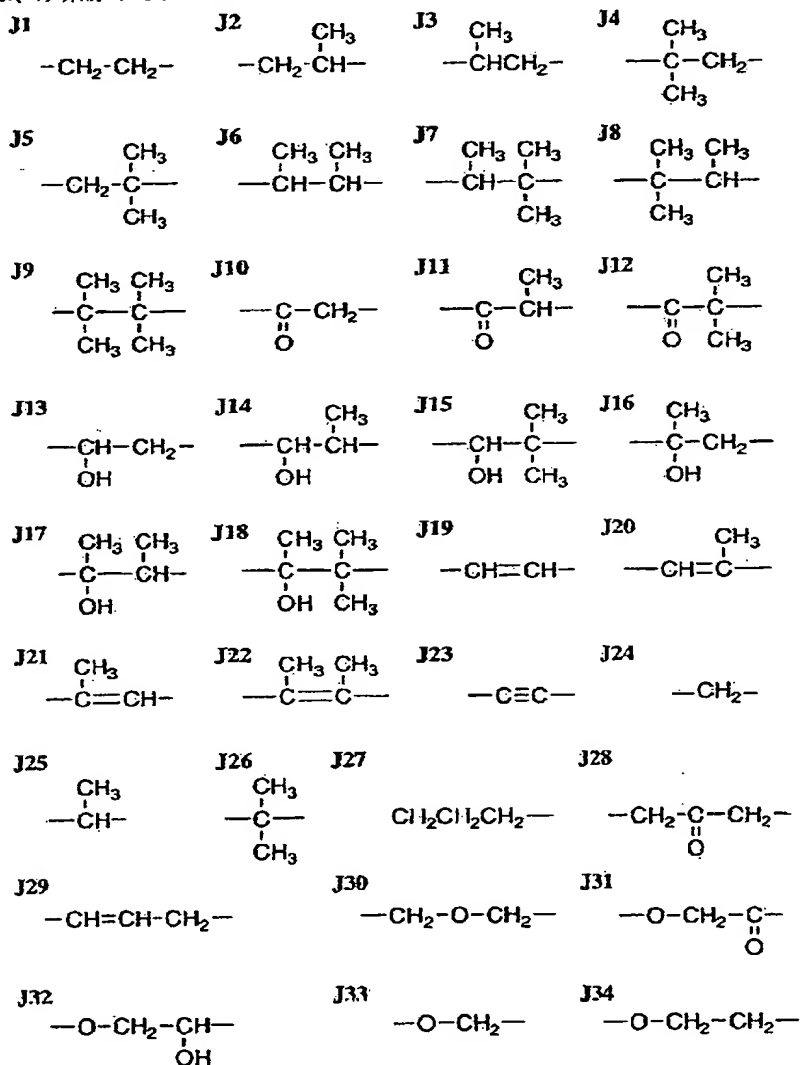
*緒になって結合を表す。〕で表される上記（14）記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【0145】本発明化合物の一例を第1表～第23表に示す。又、チアゾリジン環ト3位の塩基性窒素を公知の手段を用いて誘導した上記記載の塩も本発明の化合物である。

【0146】表中、Meはメチル基、Etはエチル基、Prはプロピル基、Buはブチル基、Penはペンチル基、Hexはヘキシル基、Hepはヘプチル基、Phはフェニル基、Bnはベンジル基、nはノルマル、iはイソ、sはセカンダリー、tはターシャリー、cはシクロをそれぞれ表す。又、Q1-Q90及びJ1-J54は下記に示す置換基を表す。

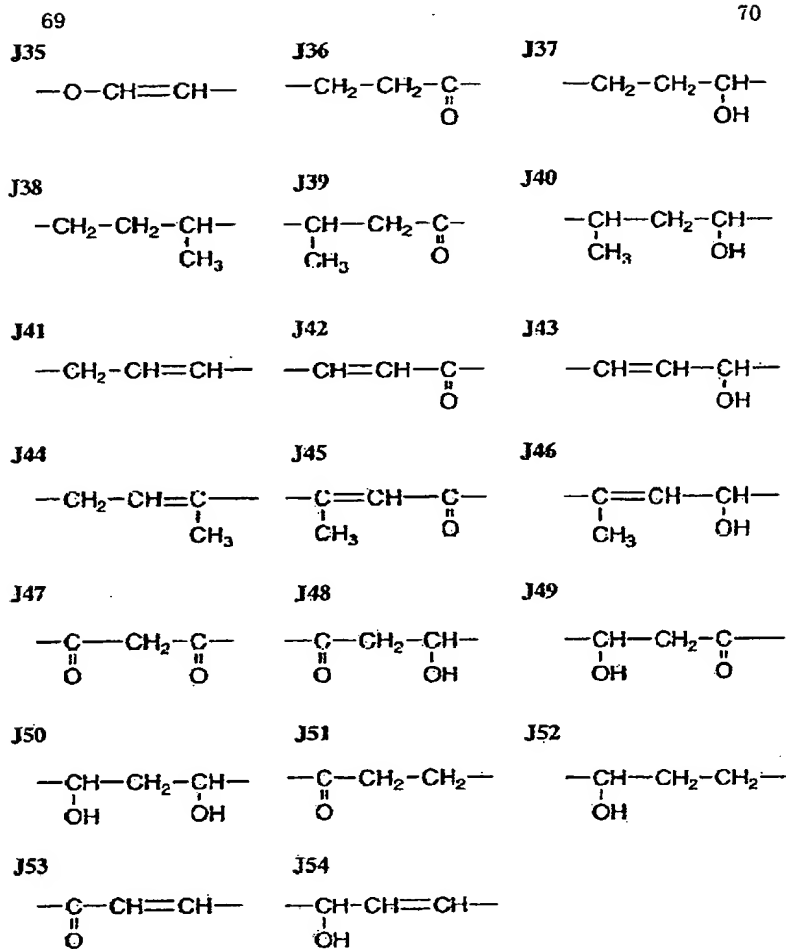
【0147】

【化58】



【0148】

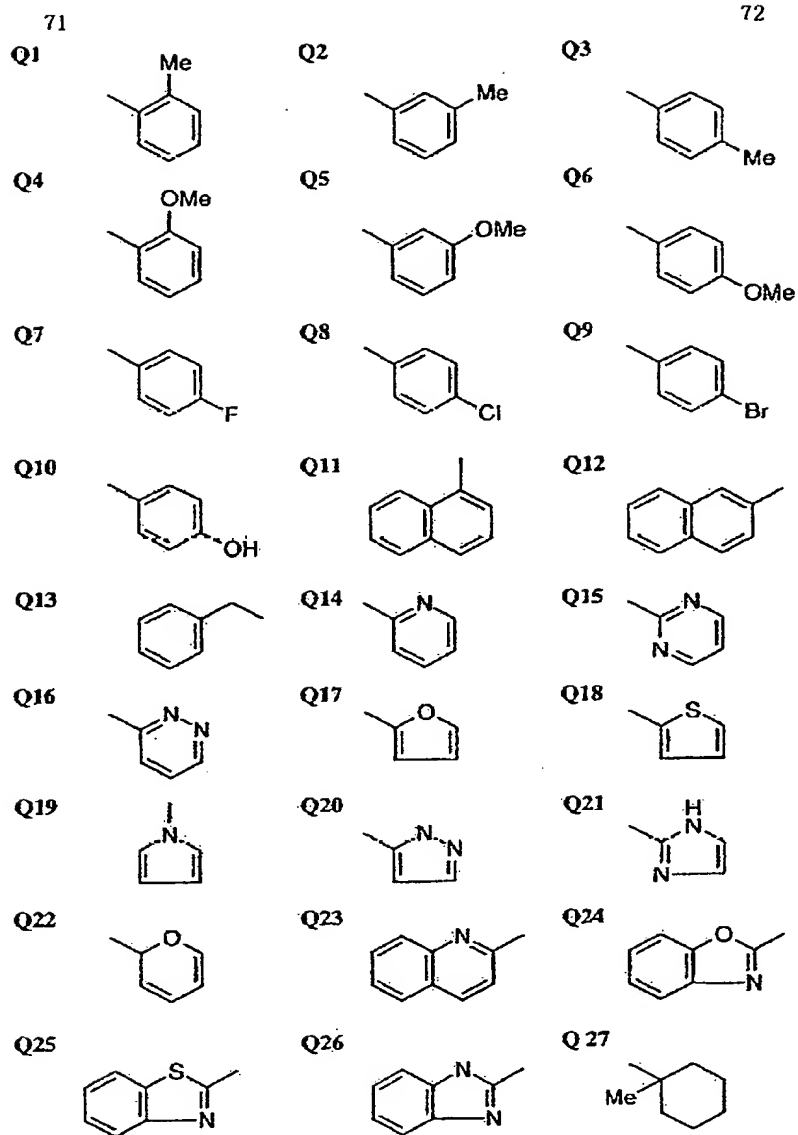
【化59】



【0149】

【化60】

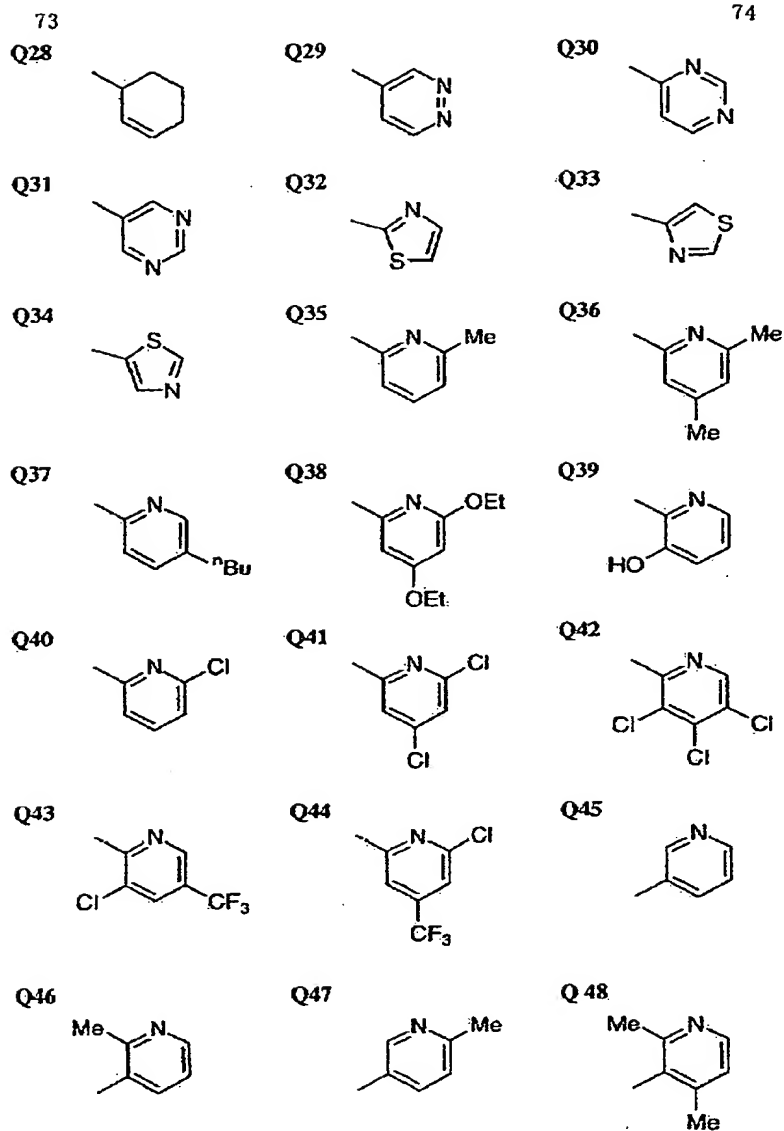
(37)



【0150】

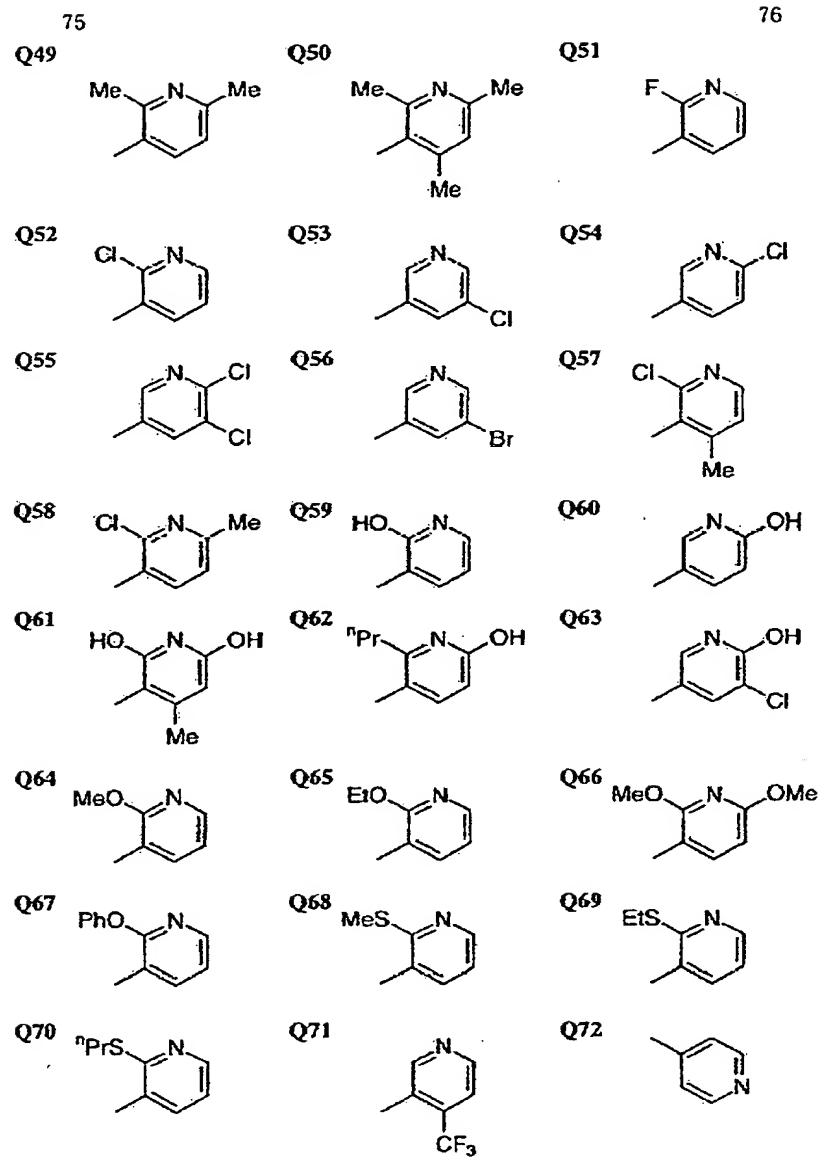
【化61】

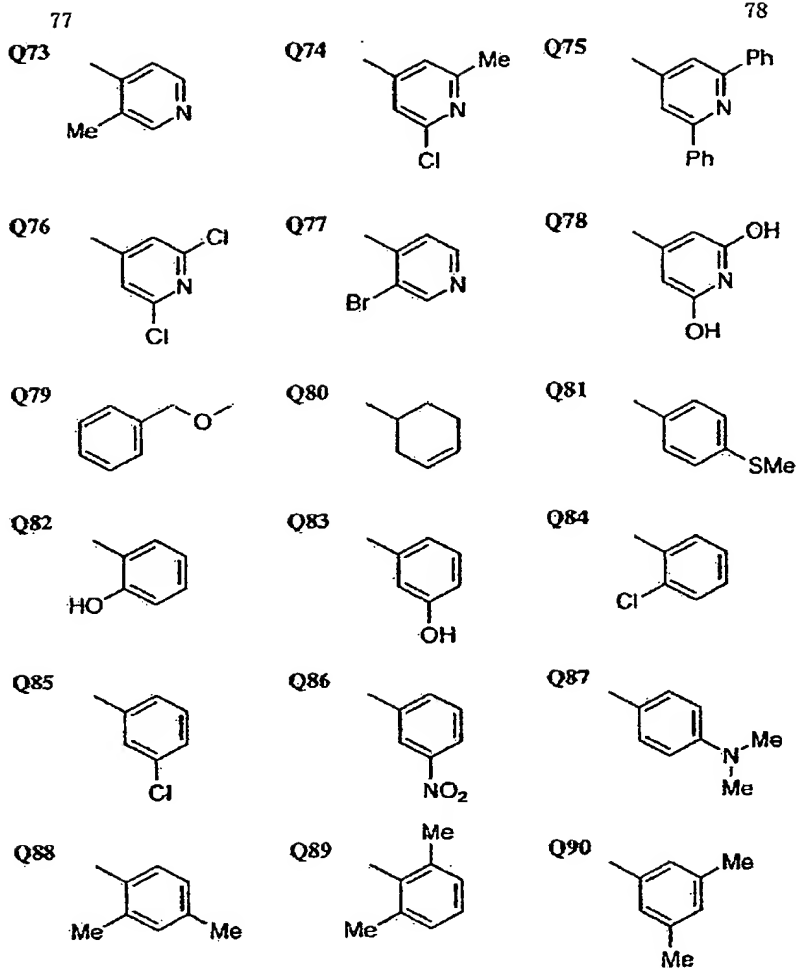
(38)



【0151】

【化62】

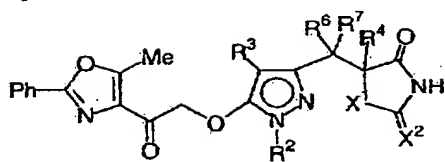




【0153】第 1 表

【0154】

【化64】



【0155】式中、 X^1 、 X^2 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 及び
 R^7 は、以下の表に示す。

【0156】

【表1】

X^1	X^2	R^2	R^3	R^4	R^6	R^7
S	O	Me	H	H	H	H
S	S	Me	H	H	H	H
O	S	Me	H	H	H	H
O	O	Me	H	H	H	H
S	NH	Me	H	H	H	H
O	NH	Me	H	H	H	H
S	O	^t Bu	H	H	H	H

30	S	S	^t Bu	H	H	H	H
	O	S	^t Bu	H	H	H	H
	O	O	^t Bu	H	H	H	H
	S	NH	^t Bu	H	H	H	H
	O	NH	^t Bu	H	H	H	H
	S	O	Ph	H	H	H	H
	S	S	Ph	H	H	H	H
	O	S	Ph	H	H	H	H
	O	O	Ph	H	H	H	H
	S	NH	Ph	H	H	H	H
40	O	NH	Ph	H	H	H	H
	S	O	Me	H	H	H	Me
	S	S	Me	H	H	H	Me
	O	S	Me	H	H	H	Me
	O	O	Me	H	H	H	Me
	S	NH	Me	H	H	H	Me

【0157】

【表2】

	X ¹	X ²	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷
50	O	NH	Me	H	H	H	Me

		79					
S	O	^t Bu	H	H	H	Me	
S	S	^t Bu	H	H	H	Me	
O	S	^t Bu	H	H	H	Me	
O	O	^t Bu	H	H	H	Me	
S	NH	^t Bu	H	H	H	Me	
O	NH	^t Bu	H	H	H	Me	
S	O	Ph	H	H	H	Me	
S	S	Ph	H	H	H	Me	
O	S	Ph	H	H	H	Me	
O	O	Ph	H	H	H	Me	
S	NH	Ph	H	H	H	Me	
O	NH	Ph	H	H	H	Me	
S	O	Me	H	Me	H	H	
S	S	Me	H	Me	H	H	
O	S	Me	H	Me	H	H	
O	O	Me	H	Me	H	H	
S	NH	Me	H	Me	H	H	
O	NH	Me	H	Me	H	H	
S	O	^t Bu	H	Me	H	H	
S	S	^t Bu	H	Me	H	H	
O	S	^t Bu	H	Me	H	H	
O	O	^t Bu	H	Me	H	H	

【0158】

【表3】

X ¹	X ²	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁷
S	NH	^t Bu	H	Me	H	H
O	NH	^t Bu	H	Me	H	H
S	O	Ph	H	Me	H	H
S	S	Ph	H	Me	H	H
O	S	Ph	H	Me	H	H
O	O	Ph	H	Me	H	H
S	NH	Ph	H	Me	H	H
O	NH	Ph	H	Me	H	H
S	O	Me	H	Me	H	Me

X ¹	X ²	R ²	R ³	R ⁶
S	O	Me	H	H
S	S	Me	H	H
O	S	Me	H	H
O	O	Me	H	H
S	NH	Me	H	H
O	NH	Me	H	H
S	O	^t Bu	H	H
S	S	^t Bu	H	H
O	S	^t Bu	H	H
O	O	^t Bu	H	H

X ¹	X ²	R ²	R ³	R ⁶
S	O	Me	H	Me
S	S	Me	H	Me
O	S	Me	H	Me
O	O	Me	H	Me
S	NH	Me	H	Me
O	NH	Me	H	Me
S	O	^t Bu	H	Me
S	S	^t Bu	H	Me
O	S	^t Bu	H	Me
O	O	^t Bu	H	Me

		80					
S	S	Me	H	Me	H	Me	
O	S	Me	H	Me	H	Me	
O	O	Me	H	Me	H	Me	
S	NH	Me	H	Me	H	Me	
O	NH	Me	H	Me	H	Me	
S	O	^t Bu	H	Me	H	Me	
S	S	^t Bu	H	Me	H	Me	
O	S	^t Bu	H	Me	H	Me	
O	O	^t Bu	H	Me	H	Me	
10 S	NH	^t Bu	H	Me	H	Me	
O	NH	^t Bu	H	Me	H	Me	
S	O	Ph	H	Me	H	Me	
S	S	Ph	H	Me	H	Me	
O	S	Ph	H	Me	H	Me	

【0159】

【表4】

20

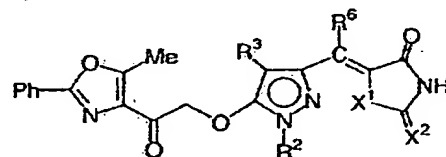
X ¹	X ²	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁷
O	O	Ph	H	Me	H	Me
S	NH	Ph	H	Me	H	Me
O	NH	Ph	H	Me	H	Me

【0160】第 2 表

【0161】

【化65】

30



【0162】式中、X¹、X²、R²、R³及びR⁶は、以下の表に示す。

【0163】

【表5】

81

S	NH	^t Bu	H	H
O	NH	^t Bu	H	H
S	O	Ph	H	H
S	S	Ph	H	H
O	S	Ph	H	H
O	O	Ph	H	H
S	NH	Ph	H	H
O	NH	Ph	H	H

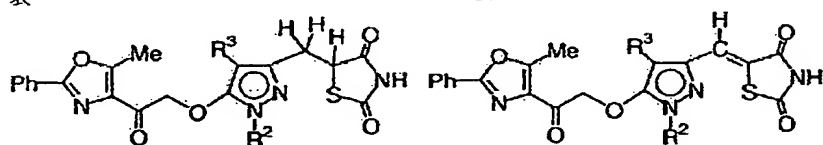
82

S	NH	^t Bu	H	Me
O	NH	^t Bu	H	Me
S	O	Ph	H	Me
S	S	Ph	H	Me
O	S	Ph	H	Me
O	O	Ph	H	Me
S	NH	Ph	H	Me
O	NH	Ph	H	Me

10* [0165]

【0164】第3表

* [化66]

【0166】式中、R²及びR³は、以下の表に示す。

※【表6】

【0167】

※

R ²	R ³	R ²	R ³	R ²	R ³	R ²	R ³
H	H	ⁱ Pr	Cl	^t Bu	Ph	^o Pr	Et
H	Me	ⁱ Pr	Br	^t Bu	Cl	^o Pr	Ph
Me	Me	ⁿ Bu	H	^t Bu	Br	^o Pr	Cl
Me	Et	ⁿ Bu	Me	ⁿ Pen	H	^o Pr	Br
Me	Ph	ⁿ Bu	Et	ⁿ Pen	Me	^o Bu	H
Me	Cl	ⁿ Bu	Ph	ⁿ Pen	Et	^o Bu	Me
Me	Br	ⁿ Bu	Cl	ⁿ Pen	Ph	^o Bu	Et
Et	H	ⁿ Bu	Br	ⁿ Pen	Cl	^o Bu	Ph
Et	Me	ⁱ Bu	H	ⁿ Pen	Br	^o Bu	Cl
Et	Et	ⁱ Bu	Me	ⁿ Hex	H	^o Bu	Br
Et	Ph	ⁱ Bu	Et	ⁿ Hex	Me	^o Pen	H
Et	Cl	ⁱ Bu	Ph	ⁿ Hex	Et	^o Pen	Me
Et	Br	ⁱ Bu	Cl	ⁿ Hex	Ph	^o Pen	Et
ⁿ Pr	H	ⁱ Bu	Br	ⁿ Hex	Cl	^o Pen	Ph
ⁿ Pr	Me	^o Bu	H	ⁿ Hex	Br	^o Pen	Cl
ⁿ Pr	Et	^o Bu	Me	ⁿ Hep	H	^o Pen	Br
ⁿ Pr	Ph	^o Bu	Et	ⁿ Hep	Me	^o Hex	H
ⁿ Pr	Cl	^o Bu	Ph	ⁿ Hep	Et	^o Hex	Me
ⁿ Pr	Br	^o Bu	Cl	ⁿ Hep	Ph	^o Hex	Et
ⁱ Pr	H	^o Bu	Br	ⁿ Hep	Cl	^o Hex	Ph
ⁱ Pr	Me	^t Bu	H	ⁿ Hep	Br	^o Hex	Cl
ⁱ Pr	Et	^t Bu	Me	^o Pr	H	^o Hex	Br
ⁱ Pr	Ph	^t Bu	Et	^o Pr	Me	Q1	H

【0168】

★ ★【表7】

R ²	R ³	R ²	R ³	R ²	R ³	R ²	R ³
Q1	Me	Q5	H	Q8	Br	Q12	Cl

83				84			
Q1	Et	Q5	Me	Q9	H	Q12	Br
Q1	Ph	Q5	Et	Q9	Me	Q13	H
Q1	Cl	Q5	Ph	Q9	Et	Q13	Me
Q1	Br	Q5	Cl	Q9	Ph	Q13	Et
Q2	H	Q5	Br	Q9	Cl	Q13	Ph
Q2	Me	Q6	H	Q9	Br	Q13	Cl
Q2	Et	Q6	Me	Q10	H	Q13	Br
Q2	Ph	Q6	Et	Q10	Me	Q14	H
Q2	Cl	Q6	Ph	Q10	Et	Q14	Me
Q2	Br	Q6	Cl	Q10	Ph	Q14	Et
Q3	H	Q6	Br	Q10	Cl	Q14	Ph
Q3	Me	Q7	H	Q10	Br	Q14	Cl
Q3	Et	Q7	Me	Q11	H	Q14	Br
Q3	Ph	Q7	Et	Q11	Me	Q15	H
Q3	Cl	Q7	Ph	Q11	Et	Q15	Me
Q3	Br	Q7	Cl	Q11	Ph	Q15	Et
Q4	H	Q7	Br	Q11	Cl	Q15	Ph
Q4	Me	Q8	H	Q11	Br	Q15	Cl
Q4	Et	Q8	Me	Q12	H	Q15	Br
Q4	Ph	Q8	Et	Q12	Me	Q16	H
Q4	Cl	Q8	Ph	Q12	Et	Q16	Me
Q4	Br	Q8	Cl	Q12	Ph	Q16	Et

【0169】

【表8】

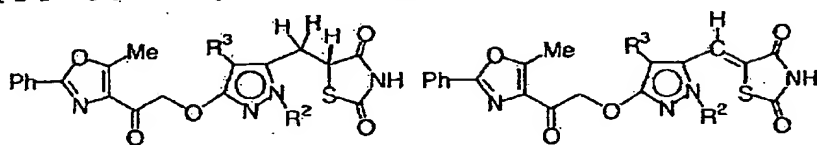
R ²	R ³	R ²	R ³	R ²	R ³
Q16	Ph	Q20	Me	Q23	Br
Q16	Cl	Q20	Et	Q24	H
Q16	Br	Q20	Ph	Q24	Me
Q17	H	Q20	Cl	Q24	Et
Q17	Me	Q20	Br	Q24	Ph
Q17	Et	Q21	H	Q24	Cl
Q17	Ph	Q21	Me	Q24	Br
Q17	Cl	Q21	Et	Q25	H
Q17	Br	Q21	Ph	Q25	Me
Q18	H	Q21	Cl	Q25	Et

*Q18	Me	Q21	Br	Q25	Ph
Q18	Et	Q22	H	Q25	Cl
Q18	Ph	Q22	Me	Q25	Br
Q18	Cl	Q22	Et	Q26	H
Q18	Br	Q22	Ph	Q26	Me
Q19	H	Q22	Cl	Q26	Et
Q19	Me	Q22	Br	Q26	Ph
Q19	Et	Q23	H	Q26	Cl
Q19	Ph	Q23	Me	Q26	Br
Q19	Cl	Q23	Et		
Q19	Br	Q23	Ph		
Q20	H	Q23	Cl		

【0170】第4表

【0171】

【化67】

【0172】式中、R²及びR³は、以下の表に示す。

【0173】

【表9】

R² R³

Me H

Et H

Ph H

50 Me Me

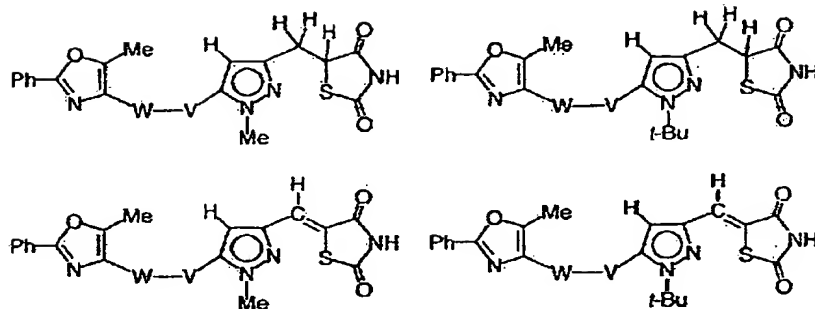
Me Cl
Me Br
ⁱPr Me
ⁱPr Cl
ⁱPr Br
^tBu Me

*^tBu Cl
^tBu Br

【0174】第5表

【0175】

* 【化68】



【0176】式中、W及びVは、以下の表に示す。

【0177】

※【表10】

※

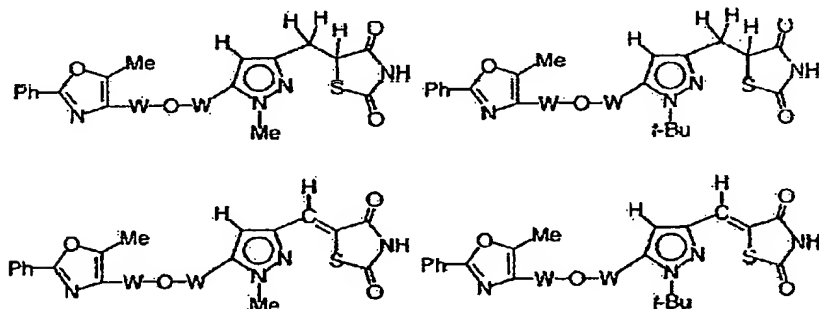
W	V	W	V	W	V	W	V
J 1	O	J 11	O	J 20	O	J 29	O
J 2	O	J 12	O	J 21	O	J 10	S
J 3	O	J 13	O	J 22	O	J 10	SO
J 4	O	J 14	O	J 23	O	J 10	SO ₂
J 5	O	J 15	O	J 24	O	J 10	NH
J 6	O	J 16	O	J 25	O	J 10	NMe
J 7	O	J 17	O	J 26	O		
J 8	O	J 18	O	J 27	O		
J 9	O	J 19	O	J 28	O		

【0178】第6表

【0179】

★【化69】

★



【0180】式中、W-O-Wは、以下の表に示す。

【0181】

【表11】

W-O-W

J 30

J 31

J 32

J 33

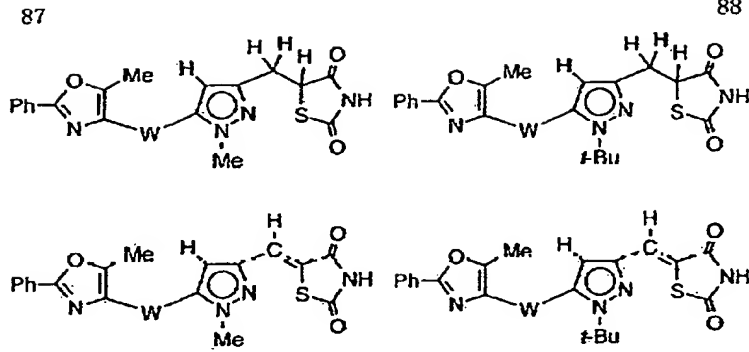
J 34

J 35

【0182】第7表

【0183】

【化70】



【0184】式中、Wは、以下の表に示す。

【0185】

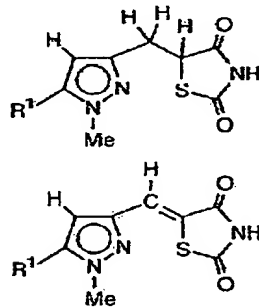
W	W	W	W
J 27	J 40	J 45	J 50
J 29	J 41	J 46	J 51
J 36	J 42	J 47	J 52
J 37	J 43	J 48	J 53
J 38	J 44	J 49	J 54
J 39			

*【表12】

【0186】

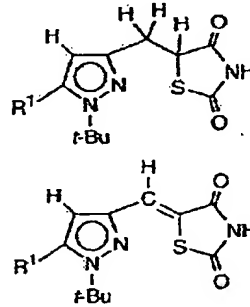
【0187】第 8 表

【0188】



※【化71】

※



【0189】式中、R¹は、以下の表に示す。

【0190】

【表13】

R¹

n-ヘキシル
1-ヘキセニル
1-ヘキシニル

★n-ヘキシルオキシ

2-ヘキセニルオキシ

n-ヘキシルチオ

n-ヘキシルアミノ

N-メチル-N-n-ヘキシルアミノ

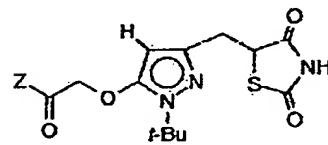
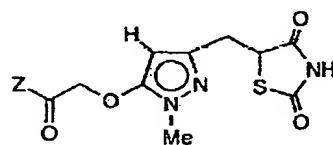
40

【0191】第 9 表

【0192】

【化72】

★



【0193】式中、Zは、以下の表に示す。

【0194】

【表14】

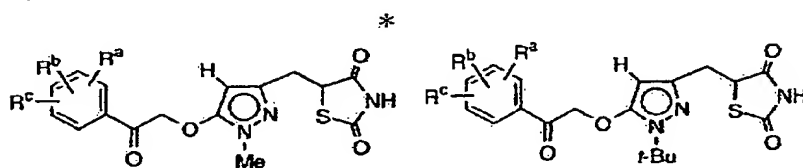
50

89			90		
Z	Z	Z	Z	Z	Z
cHex	Q 3 1	Q 4 1	Q 5 1	Q 6 1	Q 7 1
Q 2 7	Q 3 2	Q 4 2	Q 5 2	Q 6 2	Q 7 2
Q 2 8	Q 3 3	Q 4 3	Q 5 3	Q 6 3	Q 7 3
Q 1 1	Q 3 4	Q 4 4	Q 5 4	Q 6 4	Q 7 4
Q 1 2	Q 3 5	Q 4 5	Q 5 5	Q 6 5	Q 7 5
Q 1 4	Q 3 6	Q 4 6	Q 5 6	Q 6 6	Q 7 6
Q 1 5	Q 3 7	Q 4 7	Q 5 7	Q 6 7	Q 7 7
Q 1 6	Q 3 8	Q 4 8	Q 5 8	Q 6 8	Q 7 8
Q 2 9	Q 3 9	Q 4 9	Q 5 9	Q 6 9	
Q 3 0	Q 4 0	Q 5 0	Q 6 0	Q 7 0	

【0195】第 10 表

【0196】

* 【化73】

【0197】式中、R^a、R^b及びR^cは、以下の表に示す。

※ 【0198】

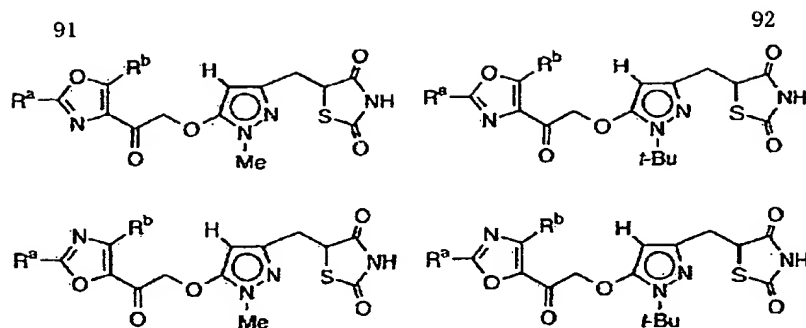
※ 【表15】

R ^a	R ^b	R ^c	R ^a	R ^b	R ^c
2-Me	H	H	4-Q 7 9	H	H
3-Me	H	H	2-OH	H	H
4-Me	H	H	3-OH	H	H
2-OMe	H	H	4-OH	H	H
3-OMe	H	H	2-F	H	H
4-OMe	H	H	3-F	H	H
2-Ph	H	H	4-F	H	H
3-Ph	H	H	2-Cl	H	H
4-Ph	H	H	3-Cl	H	H
4-Q 1 1	H	H	4-Cl	H	H
4-Q 1 7	H	H	2-Br	H	H
4-Q 1 8	H	H	3-Br	H	H
4-Q 4 5	H	H	4-Br	H	H
4-Q 1 3	H	H	3-CF ₃	H	H
4-OPh	H	H			

【0199】第 11 表

【0200】

【化74】



【0201】式中、 R^a 及び R^b は、以下の表に示す。

10*【表16】

【0202】

*

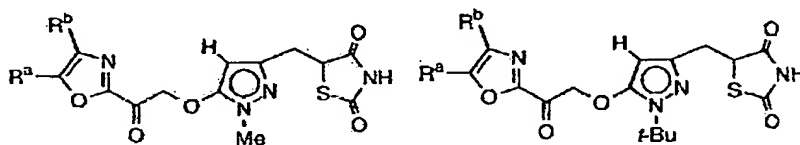
R^a	R^b	R^a	R^b	R^a	R^b
H	Me	Q81	Me	Q18	Me
Me	Me	Q82	Me	Q14	Me
Et	Me	Q83	Me	Q45	Me
n Pr	Me	Q10	Me	Q72	Me
i Pr	Me	Q7	Me	Q13	Me
t Bu	Me	Q84	Me	OPh	Me
c Pr	Me	Q85	Me	Q79	Me
c Hex	Me	Q8	Me	Ph	H
Q80	Me	Q9	Me	Ph	Me
Ph	Me	Q86	Me	Ph	Et
Q1	Me	Q87	Me	Ph	n Pr
Q2	Me	Q88	Me	Ph	i Pr
Q3	Me	4-Ph-Ph	Me	Ph	t Bu
Q4	Me	Q11	Me	Ph	c Pr
Q5	Me	Q12	Me	Ph	c Hex
Q6	Me	Q17	Me	Ph	Ph

【0203】第 12 表

※【化75】

【0204】

※



【0205】式中、 R^a 及び R^b は、以下の表に示す。

★【表17】

【0206】

★40

R^a	R^b	R^a	R^b
H	H	c Hex	H
H	Me	c Hex	Me
H	c Hex	c Hex	c Hex
H	Ph	c Hex	Ph
Me	H	Ph	H
Me	Me	Ph	Me
Me	c Hex	Ph	c Hex

93

Me Ph

94

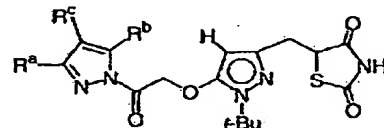
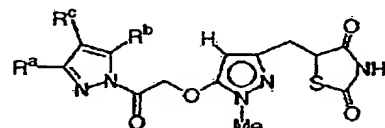
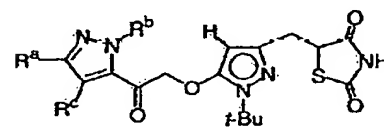
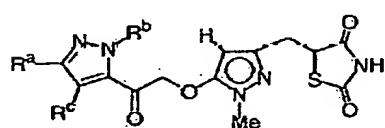
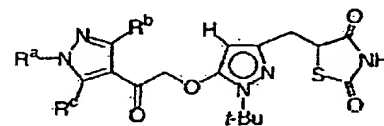
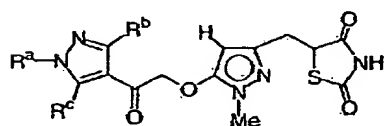
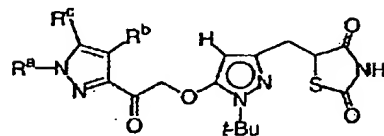
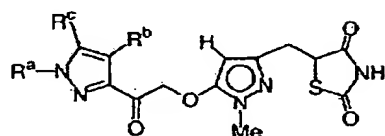
Ph Ph

【0207】第 13 表

【0208】

* 【化76】

*



【0209】式中、 R^a 、 R^b 及び R^c は、以下の表に示す。

※ 【0210】

※

【表18】

R^a	R^b	R^c	R^a	R^b	R^c
H	Me	H	Q86	Me	H
Me	Me	H	Q87	Me	H
Et	Me	H	Q88	Me	H
n Pr	Me	H	4-Ph-Ph	Me	H
i Pr	Me	H	Q11	Me	H
t Bu	Me	H	Q12	Me	H
c Pr	Me	H	Q17	Me	H
c Hex	Me	H	Q18	Me	H
Q80	Me	H	Q14	Me	H
Ph	Me	H	Q45	Me	H
Q1	Me	H	Q72	Me	H
Q2	Me	H	Q13	Me	H
Q3	Me	H	OPh	Me	H
Q4	Me	H	Q79	Me	H
Q5	Me	H	Ph	H	H
Q6	Me	H	Ph	Me	H
Q81	Me	H	Ph	Et	H
Q82	Me	H	Ph	n Pr	H
Q83	Me	H	Ph	i Pr	H
Q10	Me	H	Ph	t Bu	H
Q7	Me	H	Ph	c Pr	H
Q84	Me	H	Ph	c Hex	H
Q85	Me	H	Ph	Ph	H

95

96

【0211】

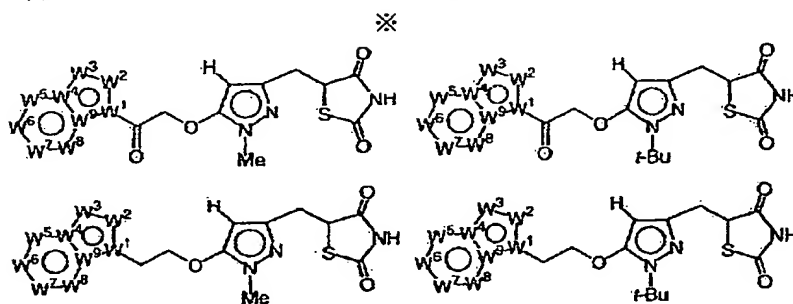
* * 【表19】

R ^a	R ^b	R ^c	R ^a	R ^b	R ^c
Q 8	Me	H	Ph	Me	Me
Q 9	Me	H			

【0212】第 14 表

※【化77】

【0213】



【0214】式中、W¹、W²、W³、W⁴、W⁵、W⁶、W⁷、W⁸及
W⁹ は、以下の表に示す。

★【0215】

★ 【表20】

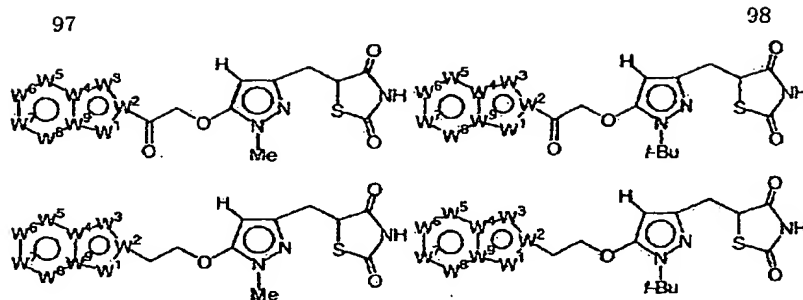
W ¹	W ²	W ³	W ⁴	W ⁵	W ⁶	W ⁷	W ⁸	W ⁹
CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	C
C	CMe	NH	C	CH	CH	CH	CH	C
C	CMe	NMe	C	CH	CH	CH	CH	C
C	CH	NH	C	CH	CH	CH	CH	C
C	CH	S	C	CH	CH	CH	CH	C
N	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	C
C	CH	O	C	CH	CH	CH	CH	C
C	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	N
C	N	NH	C	CH	CH	CH	CH	C
C	N	NMe	C	CH	CH	CH	CH	C
N	N	N	C	CH	CH	CH	CH	C
N	CH	N	C	N	CH	N	CH	C
C	CH	N	N	CH	CH	CH	N	C
C	CH	N	N	CH	CH	N	N	C
C	CMe	S	C	N	CCF ₃	N	—	N
C	CMe	S	C	N	CMe	N	—	N
C	CH	S	C	N	CH	N	—	N

— ; 共有結合

【0216】第 15 表

【化78】

【0217】



【0218】式中、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、 W^5 、 W^6 、 W^7 、 W^8 及 W^9 は、以下の表に示す。

* 【0219】

*10 【表21】

W^1	W^2	W^3	W^4	W^5	W^6	W^7	W^8	W^9
CH ₂	C	CMe	C	CH	CH	CH	CH	C
CH ₂	C	CH	C	CH	CH	CH	CH	C
NMe	C	CH	C	CH	CH	CH	CH	C
NH	C	CH	C	CH	CH	CH	CH	C
NMe	C	CMe	C	CH	CH	CH	CH	C
NH	C	CMe	C	CH	CH	CH	CH	C
NH	C	CH	C	CH	CMe	CH	CH	C
NH	C	CH	C	CH	CBr	CH	CH	C
NH	C	CH	C	CH	CPh	CH	CH	C
NMe	C	CH	C	CH	CMe	CH	CH	C
NMe	C	CH	C	CH	CBr	CH	CH	C
NMe	C	CH	C	CH	CPh	CH	CH	C
S	C	CMe	C	CH	Cl	CH	CH	C
S	C	CMe	C	CH	CH	CH	CH	C
S	C	CH	C	CH	CH	CH	CH	C
S	C	CH	C	CH	CPh	CH	CH	C
S	C	CMe	C	CH	CPh	CH	CH	C
O	C	CH	C	CH	CH	CH	COMe	C
O	C	CMe	C	CH	CH	CH	CH	C
O	C	CH	C	CH	CH	CH	CH	C
O	C	CH	C	CH	CPh	CH	CH	C
O	C	CMe	C	CH	CPh	CH	CH	C
NMe	C	N	C	CH	CH	CH	CH	C

【0220】

※ ※【表22】

W^1	W^2	W^3	W^4	W^5	W^6	W^7	W^8	W^9
NH	C	N	C	CH	CMe	CMe	CH	C
NMe	C	N	C	CH	CMe	CMe	CH	C
NH	C	N	C	CH	CPh	CH	CH	C
NMe	C	N	C	CH	CPh	CH	CH	C
NMe	C	N	C	CH	CH	CPh	CH	C
N	C	O	C	CH	CPh	CH	CH	C
N	C	O	C	CH	CH	CPh	CH	C
N	C	O	C	CH	CMe	CH	CH	C
N	C	O	C	CH	CH	CMe	CH	C

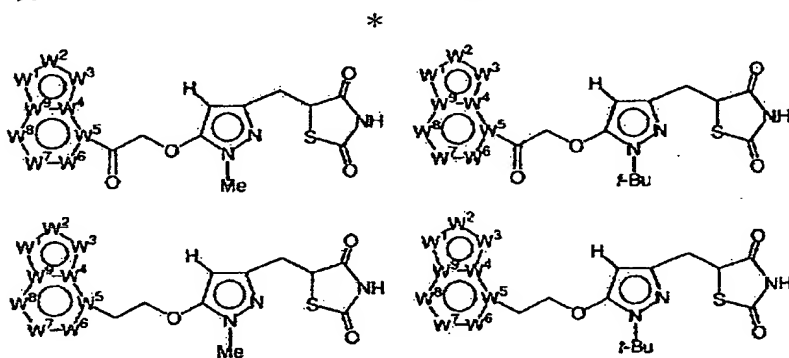
99								100
N	C	S	C	CH	CPh	CH	CH	C
N	C	S	C	CH	CH	CPh	CH	C
N	C	S	C	CH	CMe	CH	CH	C
N	C	S	C	CH	CH	CMe	CH	C
CH	C	CH	C	CH	CH	CH	CH	N
NH	C	N	C	N	CH	N	CH	C
NMe	C	N	C	N	CH	N	CH	C
N	C	CH	C	N	CH	CH	CH	N
N	C	CH	C	N	N	CH	CH	N
S	C	CMe	N	N	CCF ₃	N	—*	C
S	C	CMe	N	N	CMe	N	—	C
S	C	CH	N	N	CH	N	—	C

* ; 共有結合

【0221】第 16 表

【0222】

* 【化79】

【0223】式中、W¹、W²、W³、W⁴、W⁵、W⁶、W⁷、W⁸及W⁹は、以下の表に示す。

※【0224】

※【表23】

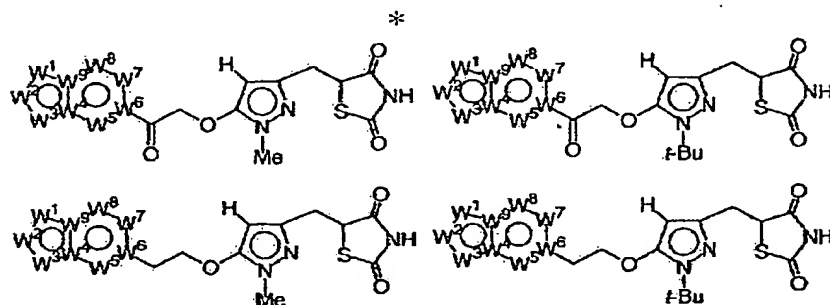
W ¹	W ²	W ³	W ⁴	W ⁵	W ⁶	W ⁷	W ⁸	W ⁹
CH ₂	CH	CH	C	C	CH	CH	CH	C
CH	CH	CH ₂	C	C	CH	CH	CH	C
NMe	CH	CH	C	C	CH	CH	CH	C
CH	CH	NMe	C	C	CH	CH	CH	C
S	CH	CH	C	C	CH	CH	CH	C
CH	CH	S	C	C	CH	CH	CH	C
O	CH	CH	C	C	CH	CH	CH	C
CH	CH	O	C	C	CH	CH	CH	C
O	CH ₂	CH ₂	C	C	CH	CH	CH	C
CH ₂	CH ₂	O	C	C	CH	CH	CH	C
O	CH ₂	O	C	C	CH	CH	CH	C
NH	C	N	C	C	CH	CH	CH	C
NMe	C	N	C	C	CH	CH	CH	C
N	C	NMe	C	C	CH	CH	CH	C
N	C	O	C	C	CH	CH	CH	C
O	C	N	C	C	CH	CH	CH	C
N	C	S	C	C	CH	CH	CH	C
S	C	N	C	C	CH	CH	CH	C
CH	CH	CH	C	C	CH	CH	CH	N

101				102			
CH	CH	CH	N C	CH	CH	CH	C
NH	CH	N	C C	N	CH	N	C
CH	CH	N	N C	CH	CH	N	C
CH	CH	N	N C	CH	N	N	C

【0225】第 17 表

* 【化 80】

【0226】



【0227】式中、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、 W^5 、 W^6 、 W^7 、 W^8 及
 W^9 は、以下の表に示す。

※ 【0228】

※ 【表 24】

W^1	W^2	W^3	W^4	W^5	W^6	W^7	W^8	W^9
CH ₂	CH	CH	C	CH	C	CH	CH	C
CH	CH	CH ₂	C	CH	C	CH	CH	C
NMe	CH	CH	C	CH	C	CH	CH	C
CH	CH	NMe	C	CH	C	CH	CH	C
S	CH	CH	C	CH	C	CH	CH	C
CH	CH	S	C	CH	C	CH	CH	C
S	CH ₂	CH ₂	C	CH	C	CH	CH	C
CH ₂	CH ₂	S	C	CH	C	CH	CH	C
O	CH	CH	C	CH	C	CH	CH	C
CH	CH	O	C	CH	C	CH	CH	C
O	CH ₂	CH ₂	C	CH	C	CH	CH	C
CH ₂	CH ₂	O	C	CH	C	CH	CH	C
O	CH ₂	O	C	CH	C	CH	CH	C
NH	C	N	C	CH	C	CH	CH	C
NMe	C	N	C	CH	C	CH	CH	C
N	C	NMe	C	CH	C	CH	CH	C
N	C	O	C	CH	C	CH	CH	C
O	C	N	C	CH	C	CH	CH	C
N	C	S	C	CH	C	CH	CH	C
S	C	N	C	CH	C	CH	CH	C
CH	CH	CH	C	CH	C	CH	CH	N
CH	CH	CH	N	CH	C	CH	CH	C
NH	CH	N	C	N	C	N	CH	C

【0229】

★ ★ 【表 25】

W^1	W^2	W^3	W^4	W^5	W^6	W^7	W^8	W^9
CH	CH	N	N	CH	C	CH	N	C
CH	CMe	N	N	CMe	C	CH	N	C

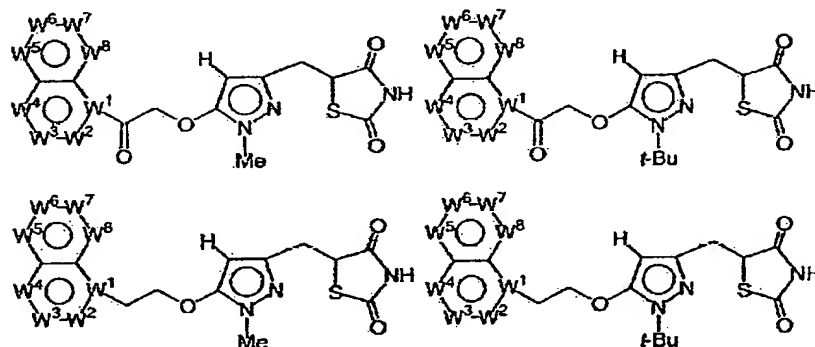
103				104				
CH	CH	N	N	CH	C	N	N	C
CH	CM _e	N	N	CM _e	C	N	N	C
CH	CPh	N	N	CM _e	C	CH	N	C
CH	CPh	N	N	CM _e	C	N	N	C

【0230】第 18 表

* 【化81】

【0231】

*



【0232】式中、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、 W^5 、 W^6 、 W^7 及び W^8
は、以下の表に示す。

※【0233】

※20 【表26】

W^1	W^2	W^3	W^4	W^5	W^6	W^7	W^8
C	CH	CH	CH	CH	CH	CH	N
C	CH	CH	CH	N	CH	CH	CH
C	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH
C	CH	CH	CH	CH	CH	N	CH
C	CH	CH	CH	CH	N	CH	CH
C	CH	N	CH	CH	CH	CH	CH
C	N	CH	CH	CH	CH	CH	CH
C	CH	CH	CH	O	CH ₂	CH ₂	O
C	CH	CH	CH	O	CH	CH	O
C	N	N	CH	CH	CH	CH	CH
C	CH	CH	CH	CH	N	N	CH
C	CH	CH	N	N	CH	CH	CH
C	CH	CH	CH	N	CH	CH	N
C	CH	CH	CH	CH	N	CH	N
C	CH	CH	CH	N	CH	N	CH
C	CH	CH	CH	CH	CH	N	N
C	CH	CH	CH	N	N	CH	CH
C	N	CH	N	N	CH	CH	N
N	CH	CH	S	CH	CH	CH	CH
C	CH	CH	CH	S	CH	CH	NH
C	CH	CH	CH	S	CH	CH	NMe
C	CH	CH	CH	NH	CH	CH	S
C	CH	CH	CH	NMe	CH	CH	S

【0234】

★ ★ 【表27】

W^1	W^2	W^3	W^4	W^5	W^6	W^7	W^8
-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

N	CO	CH	CH	CH	CH	CH	CH
N	CH	CH	CO	CH	CH	CH	CH
C	CH	CH	CH	NH	CO	CH	CH
C	CH	CH	CH	NMe	CO	CH	CH
C	CH	CH	CH	CH	CH	CO	NH
C	CH	CH	CH	CH	CH	CO	NMe
C	CH	CH	CH	NH	CH	CH	CO
C	CH	CH	CH	NMe	CH	CH	CO
C	CH	CH	CH	CO	CH	CH	NH
C	CH	CH	CH	CO	CH	CH	NMe
C	CH	NH	CO	CH	CH	CH	CH
C	CH	NMe	CO	CH	CH	CH	CH
C	CH	CH	CH	CO	NH	CH	CH
C	CH	CH	CH	CO	NMe	CH	CH
C	CH	CH	CH	CH	CH	NH	CO
C	CH	CH	CH	CH	CH	NMe	CO
C	CO	NH	CH	CH	CH	CH	CH
C	CO	NMe	CH	CH	CH	CH	CH
C	NH	CO	CH	CH	CH	CH	CH
C	NMe	CO	CH	CH	CH	CH	CH
C	CH	CH	CH	CH	NH	CO	CH
C	CH	CH	CH	CH	NMe	CO	CH
C	CH	CH	CH	CH	CO	NH	CH

【0235】

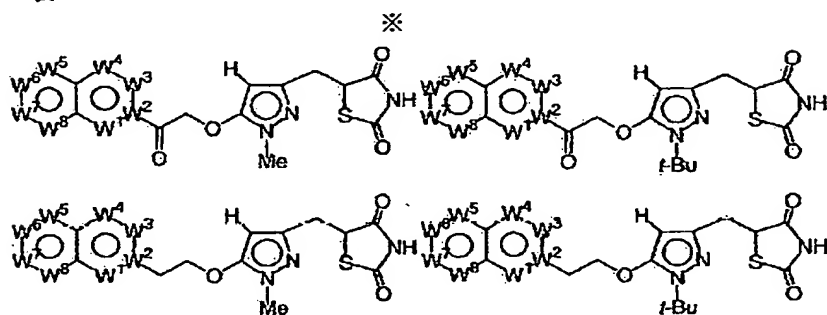
* * 【表28】

W ¹	W ²	W ³	W ⁴	W ⁵	W ⁶	W ⁷	W ⁸
C	CH	CH	CH	CH	CO	NMe	CH
C	N	NH	CO	CH	CH	CH	CH
C	N	NMe	CO	CH	CH	CH	CH
C	CH	CH	CH	CH	N	NH	CO
C	CH	CH	CH	CH	N	NMe	CO
C	CH	CH	CH	CO	NH	N	CH
C	CH	CH	CH	CO	NMe	N	CH

【0236】第 19 表

※ 【化82】

【0237】



【0238】式中、W¹、W²、W³、W⁴、W⁵、W⁶、W⁷及びW⁸は、以下の表に示す。

★ 【0239】

★ 【表29】

107							108
W ¹	W ²	W ³	W ⁴	W ⁵	W ⁶	W ⁷	W ⁸
CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	N
CH	C	CH	CH	N	CH	CH	CH
CH	C	CH	N	CH	CH	CH	CH
CH	C	CH	CH	CH	CH	N	CH
CH	C	CH	CH	CH	N	CH	CH
CH	C	N	CH	CH	CH	CH	CH
CH	C	CH	CH	O	CH ₂	CH ₂	O
CH	C	CH	CH	O	CH	CH	O
CH	C	CH	CH	CH	N	N	CH
CH	C	CH	N	N	CH	CH	CH
N	C	CH	CH	CH	CH	CH	N
N	C	CH	N	CH	CH	CH	CH
CH	C	CH	CH	N	CH	CH	N
N	C	N	CH	CH	CH	CH	CH
CH	C	CH	CH	CH	N	CH	N
CH	C	CH	CH	N	CH	N	CH
CH	C	N	N	CH	CH	CH	CH
CH	C	CH	CH	CH	CH	N	N
CH	C	CH	CH	N	N	CH	CH
N	C	N	CH	N	CH	CH	N
N	C	CH	N	CH	N	CH	N
N	C	CH	N	N	CH	N	CH
S	C	CH	NH	CH	CH	CH	CH

【0240】

* * 【表30】

W ¹	W ²	W ³	W ⁴	W ⁵	W ⁶	W ⁷	W ⁸
S	C	CH	NMe	CH	CH	CH	CH
NH	C	CH	S	CH	CH	CH	CH
NMe	C	CH	S	CH	CH	CH	CH
CH	C	CH	CH	NH	CH	CH	S
CH	C	CH	CH	NMe	CH	CH	S
CH	C	CH	CH	S	CH	CH	NH
CH	C	CH	CH	S	CH	CH	NMe
S	C	CMe	NH	CH	CH	CH	CH
S	C	CMe	NMe	CH	CH	CH	CH
CH	C	CO	NH	CH	CH	CH	CH
CH	C	CO	NMe	CH	CH	CH	CH
CH	C	CH	CH	NH	CO	CH	CH
CH	C	CH	CH	NMe	CO	CH	CH
CH	C	CH	CH	CH	CH	CO	NH
CH	C	CH	CH	CH	CH	CO	NMe
NH	C	CH	CO	CH	CH	CH	CH
NMe	C	CH	CO	CH	CH	CH	CH
CO	C	CH	NH	CH	CH	CH	CH
CO	C	CH	NMe	CH	CH	CH	CH
CO	N	CH	CH	CH	CH	CH	CH

109				110			
CH	C	NH	CO	CH	CH	CH	CH
CH	C	NMe	CO	CH	CH	CH	CH
CH	C	CH	CH	CO	NH	CH	CH

【0241】

* * 【表31】

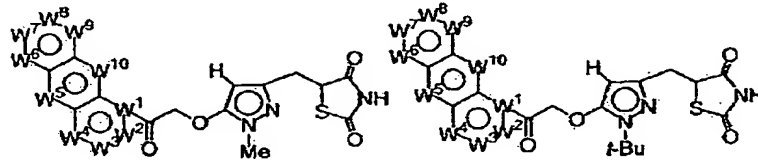
W ¹	W ²	W ³	W ⁴	W ⁵	W ⁶	W ⁷	W ⁸
CH	C	CH	CH	CO	NMe	CH	CH
CH	C	CH	CH	CH	CH	NH	CO
CH	C	CH	CH	CH	CH	NMe	CO
CH	N	CO	CH	CH	CH	CH	CH
CH	C	CH	CH	CH	CO	NH	CH
CH	C	CH	CH	CH	CO	NMe	CH
CH	C	CH	CH	CH	NH	CO	CH
CH	C	CH	CH	CH	NMe	CO	CH
CO	N	N	CH	CH	CH	CH	CH
CH	C	CH	CH	CH	N	NH	CO
CH	C	CH	CH	CH	N	NMe	CO
CH	C	CH	CH	CO	NH	N	CH
CH	C	CH	CH	CO	NMe	N	CH

【0242】第 20 表

※【化83】

【0243】

※



【0244】式中、W¹、W²、W³、W⁴、W⁵、W⁶、W⁷、W⁸、
W⁹及びW¹⁰は、以下の表に示す。

★【0245】

★ 【表32】

W ¹	W ²	W ³	W ⁴	W ⁵	W ⁶	W ⁷	W ⁸	W ⁹	W ¹⁰
C	CH	CH	CH	O	CH	CH	CH	CH	CH ₂
C	CH	CH	CH	CH ₂	CH	CH	CH	CH	O
C	CH	CH	CH	O	CH	CH	CH	CH	S
C	CH	CH	CH	S	CH	CH	CH	CH	O
C	CH	CH	CH	S	CH	CH	CH	CH	S
C	CH	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH	CH
C	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	N
C	CH	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH	N
C	CH	CH	CH	S	CH	CH	CH	CH	NH
C	CH	CH	CH	S	CH	CH	CH	CH	NMe
C	CH	CH	CH	NH	CH	CH	CH	CH	S
C	CH	CH	CH	NMe	CH	CH	CH	CH	S
C	CH	CH	CH	O	CH	CH	CH	CH	NH
C	CH	CH	CH	NH	CH	CH	CH	CH	O
C	CH	CH	N	O	CH	CH	CH	CH	CH ₂

111					112				
C	CH	CH	CH	O	N	CH	CH	CH	CH ₂
C	CH	CH	CH	CH ₂	CH	CH	CH	N	O
C	CH	CH	N	O	CH	CH	CH	CH	CO
C	CH	CH	CH	O	N	CH	CH	CH	CO
C	CH	CH	CH	CO	CH	CH	CH	N	O
C	CH	CH	CH	—	CH	CH	CH	CH	CH ₂
C	CH	CH	CH	CH ₂	CH	CH	CH	CH	—
C	CH	CH	CH	—	CH	CH	CH	CH	NH

【0246】

10 【表33】

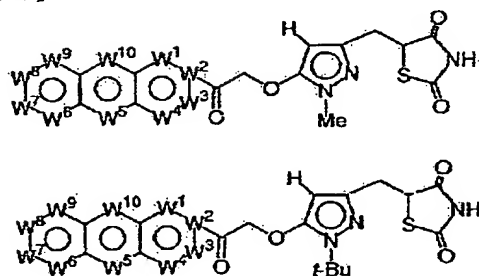
W ¹	W ²	W ³	W ⁴	W ⁵	W ⁶	W ⁷	W ⁸	W ⁹	W ¹⁰
C	CH	CH	CH	—	CH	CH	CH	CH	NMe
C	CH	CH	CH	NH	CH	CH	CH	CH	—
C	CH	CH	CH	NMe	CH	CH	CH	CH	—

* ; 共有結合

【0247】第 21 表

【0248】

【化84】



※ 【0249】式中、W¹、W²、W³、W⁴、W⁵、W⁶、W⁷、W⁸、
20 W⁹及びW¹⁰は、以下の表に示す。

【0250】

【表34】

W ¹	W ²	W ³	W ⁴	W ⁵	W ⁶	W ⁷	W ⁸	W ⁹	W ¹⁰
CH	C	CH	CH	O	CH	CH	CH	CH	CH ₂
CH	C	CH	CH	CH ₂	CH	CH	CH	CH	O
CH	C	CH	CH	O	CH	CH	CH	CH	S
CH	C	CH	CH	S	CH	CH	CH	CH	O
CH	C	CH	CH	S	CH	CH	CH	CH	S
CH	C	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH	CH
CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	N
CH	C	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH	N
CH	C	CH	CH	S	CH	CH	CH	CH	NH
CH	C	CH	CH	S	CH	CH	CH	CH	NMe
CH	C	CH	CH	NH	CH	CH	CH	CH	S
CH	C	CH	CH	NMe	CH	CH	CH	CH	S
CH	C	CH	CH	O	CH	CH	CH	CH	NH
CH	C	CH	CH	NH	CH	CH	CH	CH	O
CH	C	CH	N	O	CH	CH	CH	CH	CH ₂
N	C	CH	CH	CH ₂	CH	CH	CH	CH	O
CH	C	CH	CH	O	N	CH	CH	CH	CH ₂
CH	C	CH	CH	CH ₂	CH	CH	CH	N	O

113					114				
CH	C	CH	N	O	CH	CH	CH	CH	CO
N	C	CH	CH	CO	CH	CH	CH	CH	O
CH	C	CH	CH	O	N	CH	CH	CH	CO
CH	C	CH	CH	CO	CH	CH	CH	N	O
CH	C	CH	CH	-	CH	CH	CH	CH	CH ₂

【0251】

* * 【表35】

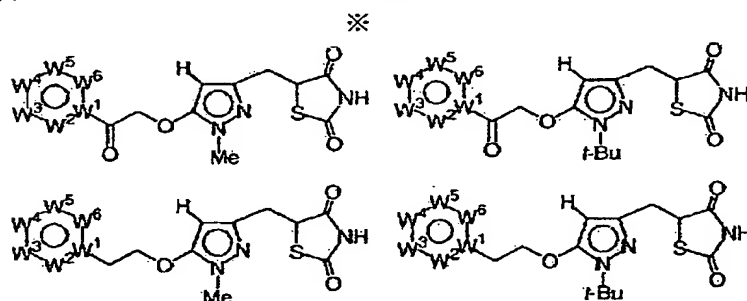
W ¹	W ²	W ³	W ⁴	W ⁵	W ⁶	W ⁷	W ⁸	W ⁹	W ¹⁰
CH	C	CH	CH	CH ₂	CH	CH	CH	CH	-
CH	C	CH	CH	-	CH	CH	CH	CH	NH
CH	C	CH	CH	-	CH	CH	CH	CH	NMe
CH	C	CH	CH	NH	CH	CH	CH	CH	-
CH	C	CH	CH	NMe	CH	CH	CH	CH	-
CH	C	CMe	N	O	CH	CH	CH	CH	CO
CH	C	CMe	N	O	CH	CH	CMe	CH	CO

* ; 共有結合

【0252】第 22 表

20※【化85】

【0253】



【0254】式中、W¹、W²、W³、W⁴、W⁵及びW⁶は、以下 30★【0255】
の表に示す。

★ 【表36】

W ¹	W ²	W ³	W ⁴	W ⁵	W ⁶
C	CH	CH	CH	CH	CH
C	CEt	CH	CH	CH	CH
C	CH	CEt	CH	CH	CH
C	CH	CH	CEt	CH	CH
C	C ⁱ Pr	CH	CH	CH	CH
C	CH	C ⁱ Pr	CH	CH	CH
C	CH	CH	C ⁱ Pr	CH	CH
C	C ⁱ Bu	CH	CH	CH	CH
C	CH	C ⁱ Bu	CH	CH	CH
C	CH	CH	C ⁱ Bu	CH	CH
C	CF	CH	CH	CH	CH
C	CH	CF	CH	CH	CH
C	CB _r	CH	CH	CH	CH
C	CH	CB _r	CH	CH	CH
C	COB _n	CH	CH	CH	CH
C	CH	COB _n	CH	CH	CH

115			116		
C	CH	CH	COBn	CH	CH
C	COPh	CH	CH	CH	CH
C	CH	COPh	CH	CH	CH
C	CH	CH	COPh	CH	CH
C	CPh	CH	CH	CH	CH
C	CH	CPh	CH	CH	CH
C	CH	CH	CPh	CH	CH

【0256】

* * 【表37】

W ¹	W ²	W ³	W ⁴	W ⁵	W ⁶
C	CNH ₂	CH	CH	CH	CH
C	CH	CNH ₂	CH	CH	CH
C	CH	CH	CNH ₂	CH	CH
C	CNMe ₂	CH	CH	CH	CH
C	CH	CNMe ₂	CH	CH	CH
C	CNO ₂	CH	CH	CH	CH
C	CH	CH	CNO ₂	CH	CH
C	CCN	CH	CH	CH	CH
C	CH	CCN	CH	CH	CH
C	CH	CH	CCN	CH	CH
C	CMe	CPh	CH	CH	CH
C	CMe	CH	CPh	CH	CH
C	CMe	CH	CH	CPh	CH
C	CMe	CH	CH	CH	CPh
C	CPh	CMe	CH	CH	CH
C	CH	CMe	CPh	CH	CH
C	CH	CMe	CH	CPh	CH
C	CH	CMe	CH	CH	CPh
C	CPh	CH	CMe	CH	CH
C	CH	CPh	CMe	CH	CH
C	CH	CH	CMe	CPh	CH
C	CH	CH	CMe	CH	CPh
C	CMe	CMe	CH	CH	CH

【0257】

* * 【表38】

W ¹	W ²	W ³	W ⁴	W ⁵	W ⁶
C	CMe	CH	CMe	CH	CH
C	CMe	CH	CH	CMe	CH
C	CMe	CH	CH	CH	CMe
C	CH	CMe	CMe	CH	CH
C	CH	CMe	CH	CMe	CH
C	COMe	COMe	CH	CH	CH
C	COMe	CH	COMe	CH	CH
C	COMe	CH	CH	COMe	CH
C	COMe	CH	CH	CH	COMe
C	CH	COMe	OMe	CH	CH

117			118		
C	CH	COMe	CH	COMe	CH
N	CH	CH	CH	CH	CO
N	CPh	CH	CH	CH	CO
N	CH	CPh	CH	CH	CO
N	CH	CH	CPh	CH	CO
N	CH	CH	CH	CPh	CO
N	CMe	CH	CH	CH	CO
N	CH	CMe	CH	CH	CO
N	CH	CH	CMe	CH	CO
N	CH	CH	CH	CMe	CO
N	CCN	CH	CH	CH	CO
N	CH	CCN	CH	CH	CO
N	CH	CH	CCN	CH	CO

【0258】

* * 【表39】

W ¹	W ²	W ³	W ⁴	W ⁵	W ⁶
N	CH	CH	CH	CCN	CO
N	CH	CH	CO	CH	CH
C	N	CH	CMe	CH	CH
C	N	CH	CH	CMe	CH
C	N	CH	CH	CH	CMe
C	CH	N	CH	CMe	CH
C	CH	N	CH	CH	CMe
C	CH	CMe	N	CH	CH
C	N	CE ^t	CH	CH	CH
C	N	CH	CE ^t	CH	CH
C	N	CH	CH	CE ^t	CH
C	N	CH	CH	CH	CE ^t
C	CE ^t	N	CH	CH	CH
C	CH	N	CE ^t	CH	CH
C	CH	N	CH	CE ^t	CH
C	CH	N	CH	CH	CE ^t
C	CE ^t	CH	N	CH	CH
C	CH	CE ^t	N	CH	CH
C	N	CH	CCl	CH	CH
C	N	CH	CH	CCl	CH
C	N	CH	CH	CH	CCl
C	CH	N	CH	CH	CCl
C	CCl	CH	N	CH	CH

【0259】

※ ※ 【表40】

W ¹	W ²	W ³	W ⁴	W ⁵	W ⁶
C	CH	CCl	N	CH	CH
C	N	CF	CH	CH	CH
C	N	CH	CF	CH	CH
C	N	CH	CH	CF	CH

119						120
C	N	CH	CH	CH	CF	
C	CH	N	CF	CH	CH	
C	CH	N	CH	CF	CH	
C	CH	N	CH	CH	CF	
C	CF	CH	N	CH	CH	
C	CH	CF	N	CH	CH	
C	N	COMe	CH	CH	CH	
C	N	CH	COMe	CH	CH	
C	N	CH	CH	COMe	CH	
C	N	CH	CH	CH	COMe	
C	CH	N	COMe	CH	CH	
C	CH	N	CH	COMe	CH	
C	CH	N	CH	CH	COMe	
C	CH	N	CH	COPh	CH	
C	CH	N	CH	CH	COPh	
C	COPh	CH	N	CH	CH	
C	CH	COPh	N	CH	CH	
C	N	COBn	CH	CH	CH	
C	N	CH	COBn	CH	CH	

【0260】

* * 【表41】

W ¹	W ²	W ³	W ⁴	W ⁵	W ⁶
C	N	CH	CH	COBn	CH
C	N	CH	CH	CH	COBn
C	COBn	N	CH	CH	CH
C	CH	N	COBn	CH	CH
C	CH	N	CH	COBn	CH
C	CH	N	CH	CH	COBn
C	COBn	CH	N	CH	CH
C	CH	COBn	N	CH	CH
C	N	CPh	CH	CH	CH
C	COMe	CH	N	CH	CH
C	CH	COMe	N	CH	CH
C	N	COPh	CH	CH	CH
C	N	CH	COPh	CH	CH
C	N	CH	CH	COPh	CH
C	N	CH	CH	CH	COPh
C	CH	N	COPh	CH	CH
C	N	CH	CPh	CH	CH
C	N	CH	CH	CPh	CH
C	N	CH	CH	CH	CPh
C	CPh	N	CH	CH	CH
C	CH	N	CPh	CH	CH
C	CH	N	CH	CPh	CH
C	CH	N	CH	CH	CPh

【0261】

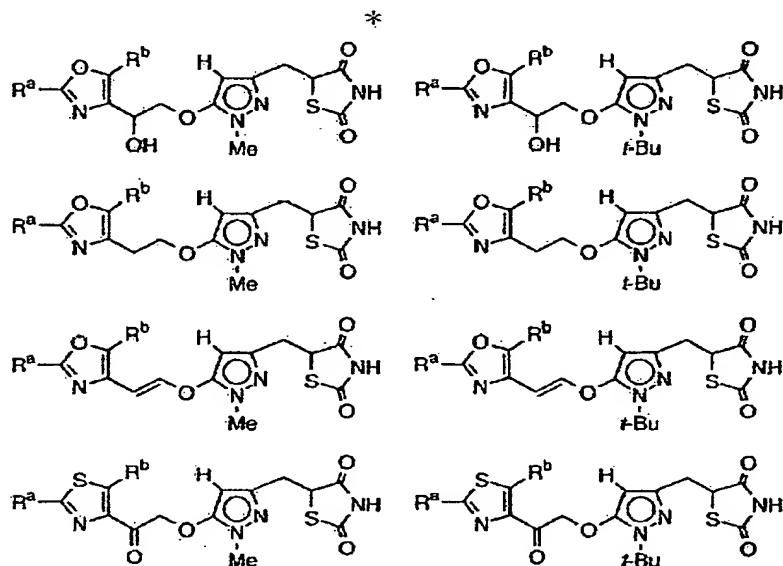
※ ※ 【表42】

121						122
W ¹	W ²	W ³	W ⁴	W ⁵	W ⁶	
C	CPh	CH	N	CH	CH	
C	CH	CPh	N	CH	CH	
C	N	CCN	CH	CH	CH	
C	N	CH	CCN	CH	CH	
C	N	CH	CH	CCN	CH	
C	N	CH	CH	CH	CCN	
C	CCN	N	CH	CH	CH	
C	CH	N	CCN	CH	CH	
C	CH	N	CH	CCN	CH	
C	CH	N	CH	CH	CCN	
C	CCN	CH	N	CH	CH	
C	CH	CCN	N	CH	CH	
C	N	CH	CH	N	CH	

【0262】第 23 表

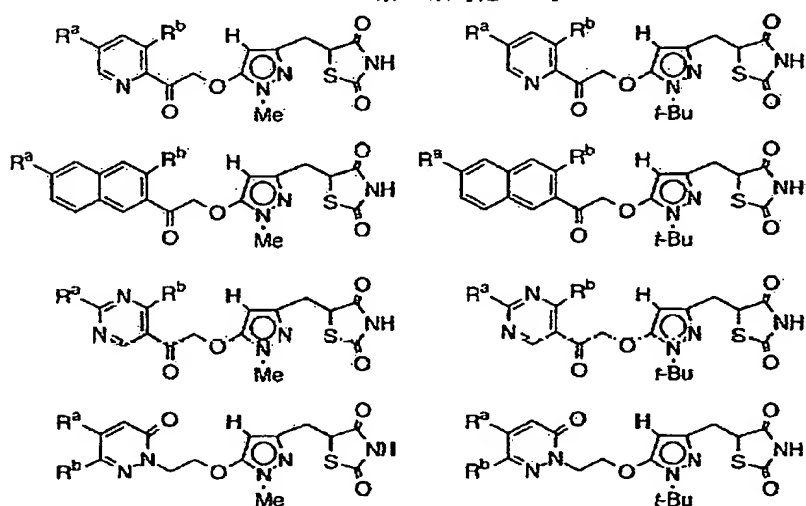
* 【化86】

【0263】



【0264】

※ ※ 【化87】



123

【0265】式中、R^a及びR^bは、以下の表に示す。

【0266】

*

*【表43】

124

R ^a	R ^b	R ^a	R ^b	R ^a	R ^b
H	Me	Q 8 1	Me	Q 1 8	Me
Me	Me	Q 8 2	Me	Q 1 4	Me
Et	Me	Q 8 3	Me	Q 4 5	Me
ⁿ Pr	Me	Q 1 0	Me	Q 7 2	Me
ⁱ Pr	Me	Q 7	Me	Q 1 3	Me
^t Bu	Me	Q 8 4	Me	OPh	Me
^c Pr	Me	Q 8 5	Me	Q 7 9	Me
^c Hex	Me	Q 8	Me	Ph	H
Q 8 0	Me	Q 9	Me	Ph	Me
Ph	Me	Q 8 6	Me	Ph	Et
Q 1	Me	Q 8 7	Me	Ph	ⁿ Pr
Q 2	Me	Q 8 8	Me	Ph	ⁱ Pr
Q 3	Me	4-Ph-Ph	Me	Ph	^t Bu
Q 4	Me	Q 1 1	Me	Ph	^c Pr
Q 5	Me	Q 1 2	Me	Ph	^c Hex
Q 6	Me	Q 1 7	Me	Ph	Ph

【0267】本発明の前記式(1)で表される化合物は、チアゾリジン環又はオキサゾリジン環上に酸性水素を有する。更に置換基Zが複素環芳香族基や複素脂環式基を表す時、場合によっては塩基性窒素を有するものもある。これらの化合物は所望によりそれぞれ適宜の塩基又は酸を用いて薬理学的に許容しうる無毒性の塩とすることもできる。式(1)で表される化合物は、遊離の形で、又その薬理学的に許容しうる塩のいずれでも本発明の目的に用いることができる。かかる塩基の塩としては例えば、アルカリ金属塩(リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(カルシウム塩、マグネシウム塩、など)、アルミニウム塩、未置換又はメチル、エチルあるいはベンジル基で置換されていてもよいアンモニウム塩、有機アミン塩(メチルアミン塩、エチルアミン塩、ジメチルアミン塩、ジエチルアミン塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、エチレンジアミン塩、ピシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ピペラジン塩、ジベンジルピペリジン塩、デヒドロアピエチルアミン塩、N, N'-ビスデヒドロアピエチルアミン塩、ベンザチン(N, N'-ジベンジルエチレンジアミン)塩、グルカミン塩、メグルミン(N-メチルグルカミン)塩、ベネタミン(N-ベンジルフェネチルアミン)塩、トロメタミン(2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1, 3-プロパンジオール)塩、コリン塩、プロカイン塩)、塩基性アミノ酸塩(リジン塩、オルニチン塩、アルギニン塩など)、ピリジン塩、コリジン塩、キノリン塩があげ

られ、酸付加塩の例としては、例えば鉍酸塩(塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、硝酸塩、リン酸塩、リン酸水素塩、リン酸二水素塩など)、有機酸塩(ギ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、こはく酸塩、マロン酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩、ピクリン酸塩、炭酸塩など)、スルホン酸塩(メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩など)をあげることができる。これらの塩はいずれもそれぞれ公知の手段により製造することができる。

【0268】

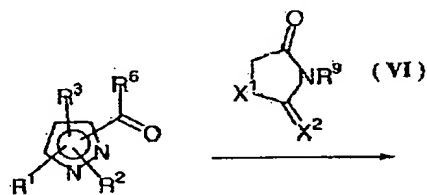
【発明の実施の形態】

【0269】式(1)で表される化合物であるピラゾール系チアゾリジン類は、下記の合成法に従って製造される。

【0270】製造に用いられる反応溶媒としては、当該反応条件下において安定であり、かつ不活性で反応を妨げないものが望ましい。かかる溶媒としては、水、アルコール類(例えばメタノール、エタノール、プロパノールやブタノールやオクタノールなど)、セロソルブ類(例えばメトキシエタノールやエトキシエタノールなど)、非プロトン性極性有機溶媒類(例えばジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセタミド、テトラメチルウレア、スルホラン、N,N-ジメチルイミダゾリジノンなど)、エーテル類(例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフランやジオキサンなど)、脂肪族炭化水素類(例えばペンタ

125

ン、*n*-ヘキサン、*c*-ヘキサン、オクタン、デカリン、石油エーテルなど)、芳香族炭化水素類(ベンゼン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン、トルエン、キシレンやテトラリンなど)、ハロゲン系炭化水素類(例えばクロロホルム、ジクロロメタンやジクロロエタンなど)、ケトン類(アセトン、メチルエチルケトンやメチルブチルケトンなど)、低級脂肪族酸エステル(例えば酢酸メチル、酢酸エチルやプロピオン酸メチルなど)、アルコキシアルカン類(例えばジメトキシエタン、ジエトキシエタンなど)およびアセトニトリルなどの溶媒が*10



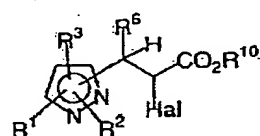
(II)

【0273】〔式中、R¹、R²、R³、R⁶、X¹及びX²は前記と同じ意味を表す。R⁹は、水素原子又はアミドの保護基(例えば、Tr: トリチル等)を表す。〕

【0274】式(I)中、R⁶及びR⁷が一緒になって結合を表す化合物、すなわち式(I-1)で表される化合物は、式(II)で表される化合物と式(VI)で表される化合物を脱水縮合させることによって得ることができる。式(VI)で表される化合物は周知の化合物であるか、又は、J. Prakt. Chem., vol. 2, P253(1909)、J. Prakt. Chem., vol. 3, P45(1919)、Chem. Ber. vol. 118, P774(1985)やドイツ公開特許DE-3045059号に記載の方法により合成してこの反応に供することができる。又R⁹が水素である式(VI)で表される化合物は、公知の手段を用いて、そのチアゾリジン環又はオキサゾリジン環上の3位の酸性水素を適当な置換基(例えばTr: トリチルなど)で保護した後にこの反応に供することもできる。

【0275】この反応は通常適当な有機溶媒中において塩基や酸の存在下に行なわれる。かかる溶媒としては、アルコール類、セロソルブ類、非プロトン性極性有機溶媒類、エーテル類、芳香族炭化水素類、ハロゲン系炭化水素類、アルコキシアルカン類およびアセトニトリルなどの溶媒が挙げられる。

【0276】かかる塩基や酸の例としては、有機アミン類(例えばジメチルアミン、ジエチルアミン、ジイソブ



(VII)

*挙げられる。これらの溶媒は反応の起こりやすさに従って適宜選択され、単一あるいは混合して用いられる。又場合によっては適当な脱水剤や乾燥剤を用いて非水溶媒として用いられる。以上述べた溶媒は本発明を実施する際の一例であって、本発明はこれらの条件に限定されるものではない。

【0271】製法1

【0272】

【化88】

126

(I-1)

※ロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルフォリン、ピリジン、メタノールアミンやエタノールアミンなど)、金属アルコキシド類(例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムイソプロポキシドなど)、無機アルカリ金属塩(例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水素化ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなど)、有機酸(例えば酢酸、トリクロロ酢酸やトリフルオロ酢酸など)、無機酸(リン酸など)などが挙げられ、これらは反応の起こりやすさに従って適宜選択して用いられる。

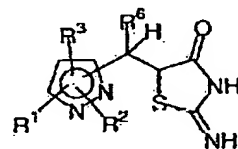
20 【0277】この反応は又適当な脱水剤、例えばモレキュラーシブスや無水硫酸ナトリウムなどを用いたり、ディーンスターク管を使用して、反応により生じる水を反応系外に共沸留去することによって促進することもできる。

【0278】この反応は通常0℃から反応に用いた溶媒の沸点の範囲で行なわれ、好ましくは20℃~120℃で行なう。反応時間は通常0.5~30時間である。

【0279】製法2

【0280】

【化89】



(I-2c)

(X¹=S, X²=NH)

【0281】〔式中、R¹、R²、R³及びR⁶は前記と同じ意味を表す。R¹⁰は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*

50 -プロピル、*n*-ブチル及び*t*-ブチル等のC₁-C₄アルキルを表す。Halは、塩素原子、臭素原子又はヨウ素

原子を表す。]

【0282】式(1)中、 R^4 及び R^7 がHであり、 X^1 がSを、 X^2 がNHを表す化合物、すなわち式(I-2e) (R^4 、 R^7 =H、 X^1 =S、 X^2 =NH)で表される化合物は、式(VII)で表されるハロカルボン酸エステルにチオウレアを反応させることによって得ることができる。

【0283】この反応は通常適当な有機溶媒中において塩基や酸の存在下に行なわれる。かかる溶媒としては、アルコール類、セロソルブ類や非プロトン性極性有機溶媒類などの溶媒が挙げられ、好ましくはスルホランが用

【0284】この反応は通常0℃から反応に用いた溶媒の沸点の範囲で行なわれるが、好ましくは50℃~150℃で行なう。反応時間は通常0.5~10時間であ

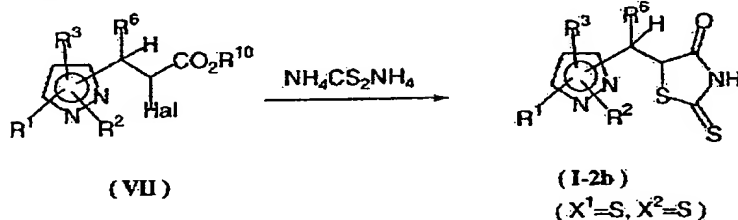
＊る。

【0285】又本反応の進行に伴いハロゲン化水素が副生するが、適当な塩基を用いてこれを捕捉して反応を促進することもできる。かかる塩基の例としては、有機アミン類(例えばジメチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルフォリン、ピリジン、メタノールアミンやエタノールアミンなど)や無機アルカリ金属塩(例えば酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなど)が挙げられる。

【0286】製法3

【0287】

【化90】



【0288】【式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^{10} 及びHalは前記と同じ意味を表す。]

【0289】式(1)中、 R^4 及び R^7 がHであり、 X^1 、 X^2 が共にSを表す化合物、すなわち式(I-2b) (R^4 、 R^7 =H、 X^1 、 X^2 =S)で表される化合物は、式(VII)で表されるハロカルボン酸エステルにアンモニウムジチオカルバメートを反応させ、次いで酸で処理することによっても得ることができる。

【0290】この反応は通常、水や適当な有機溶媒中、又はこれらの混合溶媒中において行なわれる。かかる溶媒としては、アルコール類、セロソルブ類や非プロトン性極性有機溶媒類などの溶媒が挙げらる。

【0291】この反応は通常-10℃~50℃、好ましくは0℃~30℃の範囲で行なわれ、反応時間は通常0.5~50時間である。

【0292】又本反応の進行に伴いハロゲン化水素が副

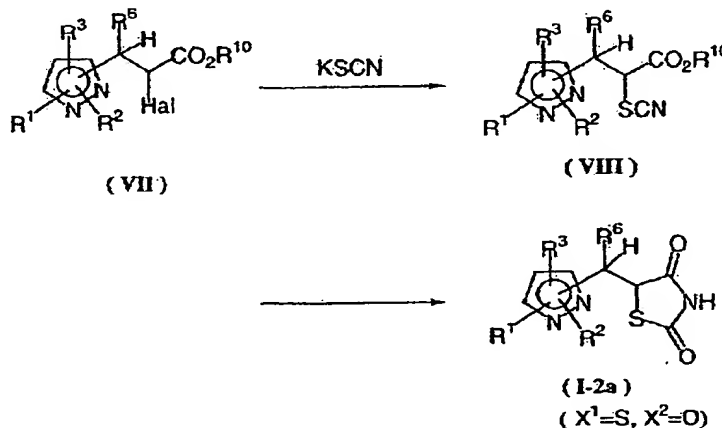
※生するが、適当な塩基を用いてこれを捕捉して反応を促進することもできる。かかる塩基の例としては、有機アミン類(例えばジメチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルフォリン、ピリジン、メタノールアミンやエタノールアミンなど)や無機アルカリ金属塩(例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、酢酸ナトリウムや酢酸カリウムなど)が挙げられる。

【0293】得られた付加物を、系中において酸(例えば塩酸など)で処理して、式(I-2b)で表される化合物を得る。

【0294】製法4

【0295】

【化91】

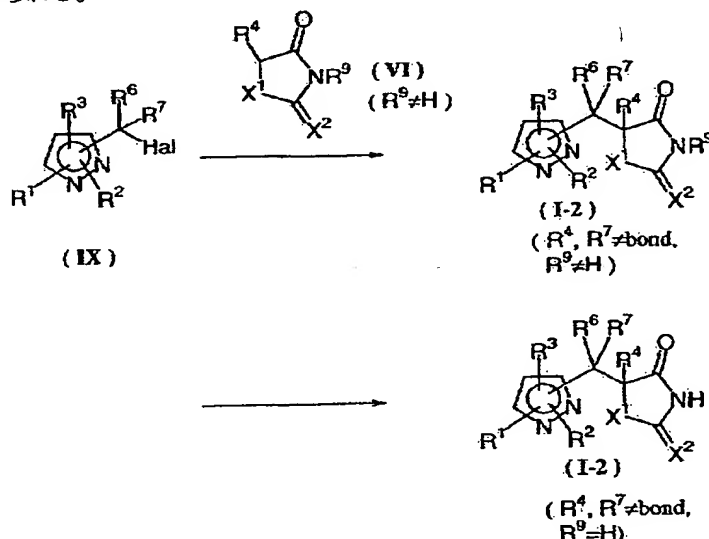


129

【0296】〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^{10} 及びHalは前記と同じ意味を表す。〕

【0297】式(I)中、 R^4 及び R^7 がHであり、 X^1 がS、 X^2 がOを表す化合物、すなわち式(I-2a) (R^4 、 R^7 =H、 X^1 =S、 X^2 =O)で表される化合物は、式(VII)で表されるハロカルボン酸エステルに、アルカリチオシアナート(例えばチオシアン酸カリウムやチオシアン酸ナトリウム)を反応させることによって、式(VIII)で表される化合物を得て、これを酸で処理することによっても得ることができる。

【0298】この反応は通常適当な有機溶媒中において行なわれる。かかる溶媒としては、非プロトン性極性有機溶媒類などの溶媒が挙げられる。



【0303】〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 X^1 、 X^2 及びHalは前記と同じ意味を表す。〕

【0304】式(I)中、 R^4 及び R^7 が一緒になって結合を表す化合物を除く化合物、すなわち式(I-2)で表される化合物は、式(IX)で表されるハロメチルピラゾールと式(VI)で表される化合物を反応させることによって得ることができる。式(VI)で表される化合物は周知の化合物であるか、又はUkr Khim Zh., vol. 16, P545(1950)、J. Med. Chem., vol. 34, P1538(1991)、J. Prakt. Chem., vol. 279, P259(1909)、ibid vol. 2, 99, P56(1919)や日本特開昭59-216882号公報に記載の方法により合成してこの反応に供することもできる。又 R^9 が水素である式(VI)で表される化合物は、公知の手段を用いて、その酸性水素を適当な置換基(例えばTr:トリチルなど)で保護した後にこの反応に供することが望ましい。

【0305】この反応は通常適当な有機溶媒中において塩基の存在下に行なわれる。かかる溶媒としては、非プロトン性極性有機溶媒類、エーテル類やアルコキシアルカン類などが挙げられ、かかる塩基の例としては、アルカリ金属アミド類(例えばナトリウムアミドやカリウム

130

*【0299】この反応は通常50℃~150℃、好ましくは80℃~120℃で行なわれ、反応時間は通常0.5~10時間である。

【0300】式(VIII)で表される化合物は単離するか、又は取り出すことなく反応系中で次の酸処理を行ない、目的とする式(I-2a)で表される化合物を得る。ここで用いられる酸は例えば塩酸であり、アルコール類や非プロトン性極性有機溶媒中において行なわれる。この反応は50℃~150℃、好ましくは70℃~100℃で行なわれ、反応時間は通常5~50時間である。

【0301】製法5

【0302】

【化92】

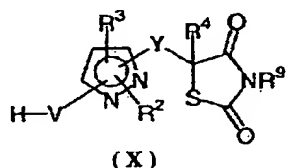
アミドなど)などの強塩基が挙げられ、これらは反応の起こりやすさに従って適宜選択して用いられる。

【0306】さらにこの反応は、J. Amer. Chem. Soc., vol. 87, P4588(1965)やJ. Med. Chem., vol. 34, P1538(1991)に記載の方法に準じて行うこともできる。この場合は通常、窒素のような不活性ガス雰囲気下において、ジメチルホルムアミドのような非プロトン性極性有機溶媒類中において式(VI)で表される化合物とマグネシウムメチルカーボネートを反応させてキレートを形成し、これに式(IX)で表されるハロメチルピラゾールを反応させて、式(I-2)で表される化合物を得ることができる。この反応は通常20℃~150℃、好ましくは70℃~100℃にて行なう。反応時間は用いる基質により増減するが、通常、キレート形成に0.5~2時間、ハロメチルピラゾールとの反応に0.5~5時間である。

【0307】このようにして得られた式(I-2)で表される化合物は、場合によっては公知の適当な方法によりアゾリジン環の3位のアミド基を脱保護することができる。かかる方法としては、 R^9 がTr:トリチルの場合は、トリフルオロ酢酸やトリクロロ酢酸などの有機酸

131

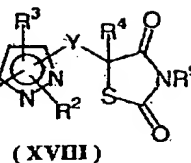
か、塩酸や硫酸のような無機酸を用いる。この反応は、無溶媒で行なうか、あるいはテトラヒドロフランやジオキサンのようなエーテル類、クロロホルムやジクロロメタンのようなハロゲン化溶媒類などの溶媒中において、0℃～100℃、好ましくは10℃～50℃で0.1～*



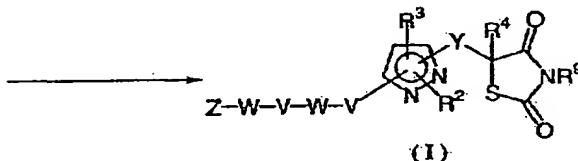
(X-1; Y=CR⁶R⁷ and R⁴, R⁷=bond
X-2; Y=CR⁶R⁷ and R⁴, R⁷=H)

Z-W-V-W-R¹² (XI)

Z-W-V-W-V



(I-1a; Y=CR⁶R⁷ and R⁴, R⁷=bond
I-2a; Y=CR⁶R⁷ and R⁴, R⁷=H
R⁹=H)



(I-1a; Y=CR⁶R⁷ and R⁴, R⁷=bond
I-2a; Y=CR⁶R⁷ and R⁴, R⁷=H
R⁹=H)

【0310】【式中、R²、R³、R⁴、R⁹、V、W、Y及びZは前記と同じ意味を表す。R¹²は、当該反応における求核置換の際の適当な脱離基を表し、かかる例としては、例えばクロル、ブロム、ヨード等のハロゲン、及びp-tert-ブチルエンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシ等の芳香族又は脂肪族スルホニルオキシ基が挙げられる。】

【0311】式(I)で表される化合物のうち、R¹が-V-W-Zを表し、WがCOCH₂である化合物は、例えば一般式(XI)で表される化合物に代えて、Z-COCH₂-Hal (W=COCH₂, R¹²=Hal、Z、Halは上記において説明される置換基を表す。)で表される化合物を用いて得ることができる。かかる化合物は公知であり市販入手可能であるものを用いるか、公知の方法を用いて得ることができる。

(例えばZがピロール：英国公開特許1107677号、Zがオキサゾール、チアゾール：日本特開昭61-85372号、トリアゾール：米国特許4167626号など)。あるいはZ-COCH₂

(例えばZがフラン：Bull. Soc. Chim. Fr., P1760(1973)、Zがチオフェン：Tetrahedron, 29(2), P413(1973)、Zがピロール：J. Heterocyclic Chem., 27(5), P1209(1990)、Zがピラゾール：Bull. Soc. Chim. Fr., P540(1988)、ibid., P318(1987)、J. Heterocyclic Chem., 23(1), P275(1986)、Arch. Pharm., 316(7), P608(1983)、Synlett., (7), P483(1991)、Zがイミダゾール：J. Heterocyclic Chem., 17(8), P1723(1980)、Zがトリアゾール：J. Chem. Soc. C(20), P2005(1976)、Heterocycles, 26(3), P745(1987)など)を出発原料として、公知の適当なハロゲン化方法(例えば日本公開特許昭61-8

*5時間で行なう。

【0308】製法6

【0309】

【化93】

132

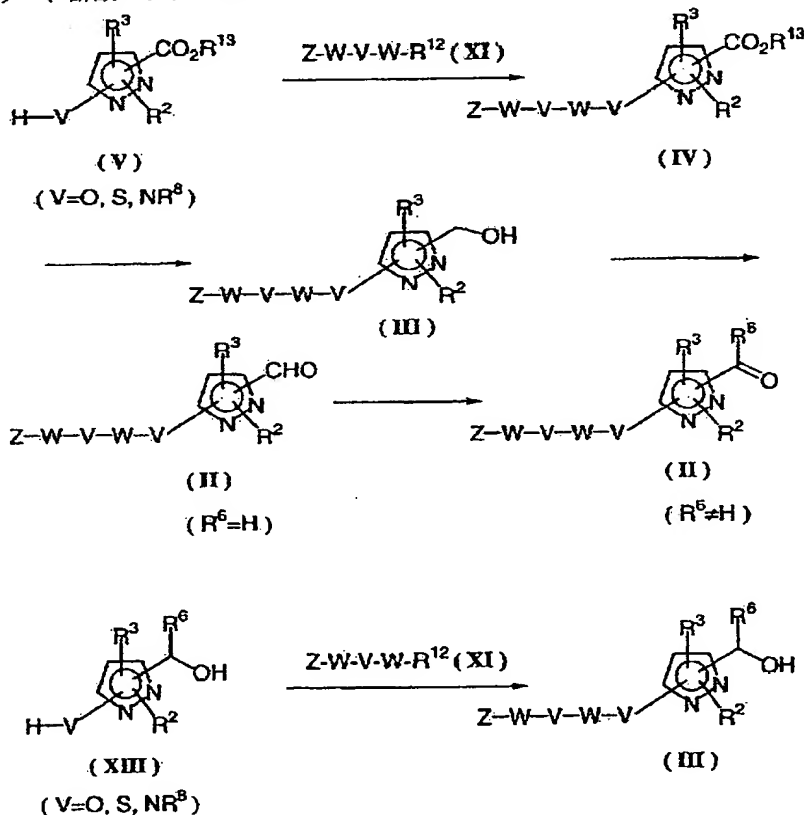
5372号に記載の方法など)を用いてハロゲン化しても得ることができる。更にはZ-CO₂R' (R'は低級アルキルや置換又は未置換ベンジル、例えばZがチオフェン：Z. Chem., 9(1), P22(1969)、Synth. Commun., 20(16), P2537(1990)、Zがピロール：J. Org. Chem., 55(15), P4735(1990)、Chem. Pharm. Bull., 17(3), P582(1969)、Zがイミダゾール：欧州公開特許506194号、Zがピラゾールやトリアゾール：Chem. Ber., 117(3), P1194(1984))を出発原料として、公知の適当な還元-酸化反応(例えば水素化ジイソブチルアルミニウム還元とそれに続く二酸化マンガン酸化など)によりZ-CHOを得て、これを例えばTetrahedron Letters, P4661(1972)に記載の方法を用いてZ-COCH₂-halに誘導することもできる。

【0312】式(I)で表される化合物のうち、R¹が-N(R⁸)-Zを表し、WがCH₂CH₂である化合物は、例えば一般式(XI)で表される化合物のうち、Z-N(R⁸)-CH₂CH₂-R¹² (W=CH₂CH₂, R¹²は上記において説明される置換基を表す)で表される化合物を用いて得ることができる。かかる化合物は公知であり、市販入手可能であるものを用いるか、公知の方法、例えばJ. Med. Chem., 1994, vol. 37, P3980に記載の方法に準じて得ることができる。

【0313】式(I)で表される化合物は、式(X)で表される化合物の水酸基、チオール基又はアミノ基を、式(XI)で表される化合物と求核置換反応させることによっても得ることができる。式(X)で表される化合物は、R⁹の水素が適当な置換基(例えばTr：トリチルなど)で保護されていることが望ましい。

【0314】この反応は通常適当な有機溶媒中において塩基の存在下に行なわれる。かかる溶媒としては、非プロトン性極性有機溶媒類、エーテル類、芳香族炭化水素類、ハロゲン系炭化水素類、アルコキシアルカン類およびアセトニトリルなどの溶媒が挙げられる。

【0315】かかる塩基の例としては、有機アミン類（例えばジメチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルフォリン、ピリジン、メタノールアミンやエタノールアミンなど）、Acid Captor H: 3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-オンやAcid Captor 9M: 9-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-オンなど金属アルコキシド類（例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムイソプロポキシドやカリウムt-ブトキシドなど）や無機アルカリ金属塩（例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水素化ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなど）やアル * 20



【0321】〔式中、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^{12} 、 V 、 W 、及び Z は前記と同じ意味を表す。〕

【0322】 R^{13} は C_1 - C_7 アルキル基、又はメトキシ基やエトキシ基により置換を受けていてもよいベンジル基をあらわす。〕

【0323】式 (II) で表される化合物中、 R^6 が水素のものは、式 (V) で表されるピラゾールカルボン酸エ

*カリ金属アミド（例えばナトリウムアミドなど）などが挙げられ、これらは反応の起こりやすさに従って適宜選択して用いられる。

【0316】この反応は通常 -20°C から反応に用いた溶媒の沸点の範囲で行なわれ、好ましくは 20°C ~ 150°C で行なう。反応時間は通常0.5~30時間である。

【0317】このようにして得られた化合物のうち、式 (XVIII) で表されるチアゾリジン環部に保護基を施した化合物は、T. W. Greene, P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" (1991)に記載の方法に準じるか、あるいは製法5で述べた方法によりチアゾリジン環の3位のアミド基を脱保護することにより式 (I) で示される化合物に導くことができる。

【0318】次に本発明化合物を合成する際の間体の製造法について説明する。

【0319】製法7

【0320】

【化94】

テルを出発原料位として合成することができる。すなわち、化合物 (V) のピラゾールに直結した水酸基、チオール基又はアミノ基 (VH , $V=O$, S , NR^8) を、式 (XI) で表される化合物と求核置換反応させることにより、式 (IV) で表される化合物が合成される。化合物 (IV) のカルボン酸エステル基を還元して、式 (III) で表される化合物が合成される。化合物 (III) は、そのヒドロ

キシメチル基を酸化することによって、式 (II) で表される化合物へ導くことができる。

【0324】式 (V) で表されるピラゾールカルボン酸エステル類のうち、VHが水酸基を表す化合物は、例えば、($R^2=H$, $R^3=H$):Chem. Pharm. Bull., vol. 31(4), P 1228(1983)、($R^2=H$, $R^3=Ph$):Can. J. Chem., vol. 55(1), P145(1977)、($R^2=1-Me$, $R^3=H$):J. Heterocyclic Chem., vol. 30(4), P1097(1993)、日本特開昭63-185964号公報、Chem. Pharm. Bull., vol. 31(4), P1228(1983)、Chem. Ber., vol. 109(1), P253(1976)など、($R^2=1-Me$, $R^3=Me$):独国公開特許公報2219484号、($R^2=1-Me$, $R^3=Cl$):独国公開特許公報2219484号、($R^2=1-Me$, $R^3=Br$):Chem. Ber., vol. 109(1), P261(1976)、($R^2=1-Ph$, $R^3=H$):独国公開特許公報2928136号、($R^2=1-CH_2Ph$, $R^3=H$):Chem. Ber., vol. 112(5), P1712(1979)、($R^2=1-(2-Py)$, $R^3=H$):JustusLiebig's Ann. Chem., vol. 757, P100(1972)、($R^2=1-(2-benzthiazolyl)$, $R^3=H$):J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, vol. (2), P297(1974)、($R^2=1-(2-benzimidazolyl)$, $R^3=H$):J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, vol. (2), P297(1974)に記載される方法に準じて合成することができる。又、($R^2=2-Me$, $R^3=H$)で示される化合物は、Chem. Ber., vol. 111(2), P780(1978)に記載される方法で得られるベンゾイルオキシ体を、($R^2=2-Et$, $R^3=H$)で示される化合物は、Chem. Ber., vol. 107(4), P1318(1974)に記載される方法で得られるアセトキシ体を、($R^2=2-Ph$, $R^3=H$)で示される化合物は、例えば、Yakugaku Zasshi, vol. 83, P725(1963)に記載される方法で得られるアセトキシ体を、公知の方法により加水分解することにより得ることができる。

【0325】更に、($R^2=2-Me$, $R^3=Me$)や($R^2=2-Me$, $R^3=Br$)で示される化合物は、欧州公開特許公報394043号に記載される方法で得られるメトキシピラゾールカルボン酸アミド誘導体を適当な公知の方法を用いて、脱メチル化及び、アミド基の加水分解により対応するピラゾールカルボン酸を得て、これを公知の方法を用いてエステル化することによっても合成することができる。

【0326】式 (V) で表されるピラゾールカルボン酸エステル類のうち、VHがチオール基を表す化合物は、例えば、($V=S$, $R^2=H$, $R^3=H$):J. Org. Chem., vol. 28(12), P3433(1963)に記載されるピラゾールスルホン酸を出発原料として、公知の適当なハロゲン化剤、例えば五塩化リン、塩化ホスホリルやクロロ硫酸を用いてピラゾールスルホニルハライドを合成し、これを適当な還元剤、例えば、亜鉛一塩酸、亜鉛アマルガム、塩化スズ、リチウムアルミニウムハイドライドやジボランなどを用いて還元して得ることができる。

【0327】式 (V) で表されるピラゾールカルボン酸エステル類のうち、VHがアミノ基を表す化合物は、例えば、($V=NH$, $R^2=H$, $R^3=H$):Khim.-Farm. Zh., vol. 20(8), P947(1986)、($V=NH$, $R^2=1-Me$, $R^3=H$):独国公開特

許公報2838029号、日本特開昭59-65089号公報、J. Org. Chem., vol. 54(2), P428(1989)、Chem. Pharm. Bull. 1, vol. 35(8), P3235(1987)、($V=NH$, $R^2=1-Ph$, $R^3=H$):日本特開平4-20955号公報に記載される方法に準じて合成することができる。

【0328】式 (IV) で表される化合物を合成する工程は、通常、製法6で説明される反応条件と同様な方法で行われる。

【0329】更に、式 (IV) で表される化合物のうち、($-V-Z=NHPh$, $R^2=H$, $R^3=H$)で示される化合物は、Collect. Czech Chem. Commun., vol. 57(3), P656(1992)に記載の方法に従っても合成できる。($-V-Z=SPh$, $R^2=1-Ph$, $R^3=H$)で示される化合物は、Chem. Ber., vol. 112(4), P1193(1979)、($-V-Z=SPh$, $R^2=2-Ph$, $R^3=H$)で示される化合物は、Chem. Ber., vol. 112(4), P1206(1979)、($-V-Z=SO_2Ph$, $R^2=H$, $R^3=Me$)で示される化合物は、Bull. Soc. Chim. Fr., vol. 9-10, Pt. 2, P2746(1973)に記載の方法に従っても合成できる。

【0330】式 (III) で表される化合物を合成する工程は、公知の適当な還元剤 (例えば、LAH:水素化アルミニウムリチウム、SAH:水素化アルミニウムナトリウム、水素化トリエトキシアルミニウムナトリウム、Red-Al:水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム、SBH:水素化ホウ素ナトリウム、LBH:水素化ホウ素リチウムなどの金属水素錯化合物、DIBAL:水素化ジイソブチルアルミニウムハイドライドのような金属水素化物、CuBaCrOを触媒とした接触水添など)を用いて行われる。

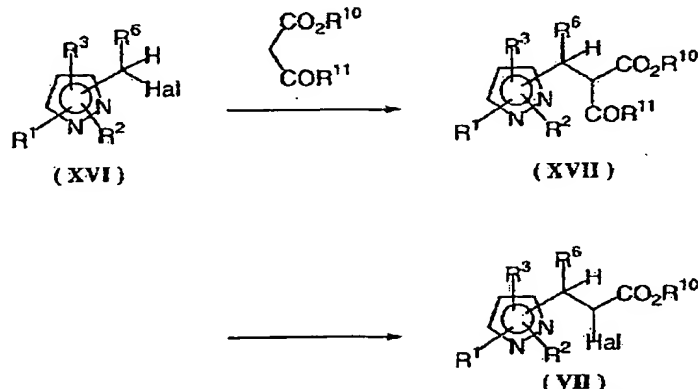
【0331】更に、式 (III) で表される化合物は、式 (XIII) [式中、 R^2 , R^3 , R^6 , V は前記と同じ意味を表す。] で表されるヒドロキシメチルピラゾール誘導体を式 (XI) で表される化合物で求核置換することによっても得ることができる。式 (XIII) で表される化合物は、例えば、($R^2=H$, $1-CH_2Ph$, $1-Ph$, $R^3=H$, $R^6=H$, Me):J. Heterocycl. Chem., vol. 16(3), P505(1979)や($R^2=1-Me$, $R^3=H$, $R^6=H$, Me):Arabian J. Sci. Eng., vol. 1, 6(1), P3(1981)に記載される方法によっても合成することができる。この工程は、通常、製法6で説明される反応条件と同様な方法で行われる。

【0332】式 (II) で表される化合物を合成する工程は適当な酸化剤 (例えば二酸化マンガン、PCC:ピリジニウムクロクロメート、PDC:ピリジニウムジクロメート、DDQ:ジクロロジシアノベンゾキノン、クロラニル、Swern酸化:オキサリルクロリド~ジメチルスルホキシド~第三級アミンや三酸化イオウピリジン錯体など)を用いて行われる。

【0333】さらに上記の方法により得られた式 (II) ($R^6=H$) で表される化合物は、公知の方法により、そのホルミル基を適当なアルキル化剤によりアルキル化して、式 (II) ($R^6 \neq H$) で表される化合物に導くことが

できる。

【0334】この工程はTetrahedron Letters, P955(1963)やChem. Ber. vol. 40, P479(1907)に記載されるようなジアゾメタンを用いる方法、Synth. Commun., vol. 14(8), P743(1984)に記載されるようなハロゲン化アル *



【0336】【式中、R¹、R²、R³、R⁶、R¹⁰、Halは前記と同じ意味を表す。R¹¹は、OR¹⁰(R¹⁰は前記と同じ意味を表す。)又はメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル等のC₁-C₃アルキルを表す。】

【0337】式 (VII) で表されるハロカルボン酸エステルは、式 (XVI) で表されるハロメチルピラゾールに、公知の方法によりマロン酸エステルや低級アシル酢酸エステルを反応させて、式 (XVII) で表される化合物を合成した後、これをハロゲン化することによって得ることができる。

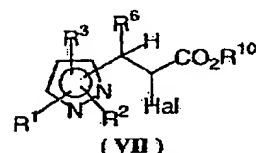
【0338】式 (XVI) で表されるハロメチルピラゾールは、例えば、式 (XIII) 【式中、R²、R³、R⁶、Vは前記と同じ意味を表す。】で表されるヒドロキシメチルピラゾール誘導体を公知の方法、例えばSOCl₂、POCl₃、PCl₅、HCl、SnCl₄、HBr、PBr₃、Br₂、POBr₃、メシルクロリド、トシルクロリドなどを用いてハロゲン化することによっても得られる。

【0339】式 (XVII) で表される化合物のうち、R¹¹がC₁-C₃アルキルを表す化合物は、例えばJ. Amer. Chem. Soc., vol. 64, P435(1942)に記載の方法に準じて、適当な塩基 (例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムアミド、カリウムアミド、ジイソプロピルアミド、ブチルリチウム、金属ナトリウムや炭酸カリウムな

*キルを用いる方法やJ. Org. Chem., vol. 30, P226(1965)に記載されるようなアルキルリチウムを用いる方法がある。

【0335】

【化95】



ど) 存在下、式 (XVI) で表されるハロメチルピラゾールにアセト酢酸メチルやアセト酢酸エチルのような低級アシル酢酸エステルを反応させて得ることができる。

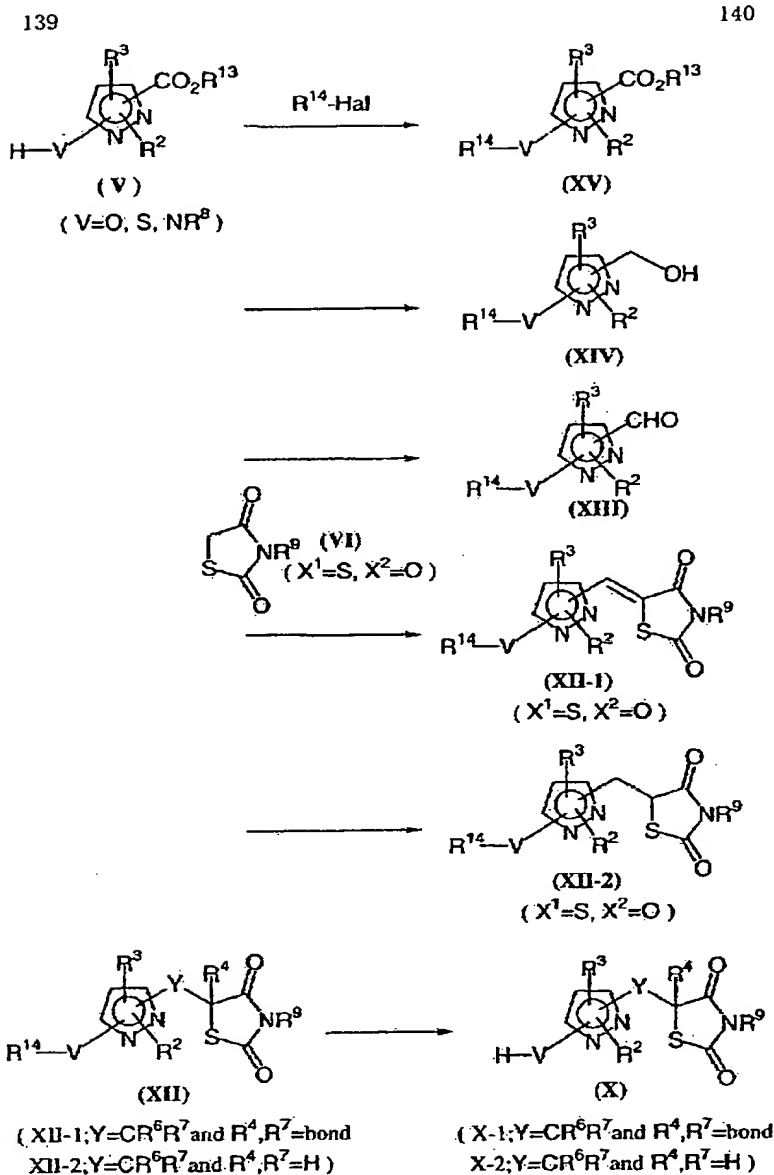
20 【0340】式 (XVII) で表される化合物のうち、R¹¹がOR¹⁰を表す化合物は、例えばJ. Amer. Chem. Soc., vol. 74, P831(1952)やOrg. Synth. Coll. vol. 3, P705(1955)に記載の方法に準じて、上記のような適当な塩基の存在下、式 (XVI) で表されるハロメチルピラゾールにマロン酸ジエチルやマロン酸ジ-n-ブチルのようなマロン酸エステルを反応させて得ることができる。

【0341】式 (VII) で表される化合物を合成する工程は、例えばJ. Amer. Chem. Soc., vol. 71, P3107(1949)やTetrahedron Letters, vol. 28, P5505(1987)に記載の方法に準じて、適当な塩基 (例えば水酸化カリウム、ナトリウムメトキシドや炭酸カリウムなど) 存在下、適当なハロゲン化剤 (例えば臭素やN-クロロコハク酸イミドなど) を用いて行なう。

【0342】さらに式 (VII) で表される化合物は、Zu r. Russ. Fiz-Chim., vol. 21, P851(1951)に記載の方法に準じて、式 (XVI) で表されるハロメチルピラゾールに、銅触媒存在下、ジアゾ酢酸エステルを反応させることによっても得ることができる。

【0343】

【化96】



【0344】〔式中、R²、R³、R⁹、R¹³、Hal及びVは前記と同じ意味を表す。YはCR⁶R⁷ (R⁶は水素を表し、R⁷はR⁹と一緒に結合を表す。)を表し、R¹⁴はピラゾール環上のV-H置換基の保護基を表す。〕

【0345】式(X)で表される中間体は以下の方法によっても合成することができる。すなわち、一般式(V)で表される化合物のV-Hを適当な保護基R¹⁴で保護し、化合物(XV)を得る。このエステル基を還元して化合物(XIV)を得て、これを更に酸化することにより化合物(XIII)を得る。この化合物(XIII)は、化合物(VI) (X¹=S、X²=O、R⁹は水素原子又はアミドの保護基を表し、例えばTr:トリチル基など)と縮合させて、化合物(XII-1)へ導くことができる。化合物(XII-1)は、そのオレフィン結合部を還元することにより化合物(XII-2)へ導くことができる。化合物(XII-1)又は化合物(XII-2)は、そのV-Hの保護基R¹⁴を脱保護して、各々化合物(X-1)又は化合物(X-2)を得ることができ

る。化合物(X-1)又は化合物(X-2)は、化合物(XI)との求核置換反応により、各々のピラゾール環上のV-H基へ-W-V-W-Z基を導入し、化合物(I-1)又は化合物(I-2)へ導くことができる。

【0346】式(XV)で表される化合物は、式(V)〔式中、R²、R³、R¹³、Vは前記と同じ意味を表す。〕で表されるピラゾールカルボン酸エステル誘導体のV-H基を適当な保護基R¹⁴で保護することによって得ることができる。かかる保護基としては、次工程以下の反応条件下で安定なものが好ましく、例えばC₁-C₄アルコキシメチル基(例えばMOM:メトキシメチル、MEM:2-メトキシエトキシメチル、エトキシメチル、n-プロポキシメチル、i-プロポキシメチル、n-ブトキシメチル、iBM:イソブチルオキシメチル、BUM:t-ブトキシメチル、POM:ピバロイルオキシメチル及びSEM:トリメチルシリルエトキシメチル等が挙げられ、好ましくはC₁-C₂アルコキシメチル基等が挙げられる)、置換チオメチル基(例えば

MTM:メチルチオメチル等が挙げられる)、トリアルキシルシリル基(例えばTMS:トリメチルシリル、TES:トリエチルシリル、TIPS:トリイソプロピルシリル、DEIPS:ジエチルイソプロピルシリル、DMIPS:ジメチルイソプロピルシリル、DTBMS:ジ-*t*-ブチルメチルシリル、IPDMS:イソプロピルジメチルシリル、TBDMS:*t*-ブチルジメチルシリル、TDS:テキシルジメチルシリル、等が挙げられ、好ましくは*t*-ブチルジメチルシリル等が挙げられる)及びトリアルキルアリールシリル基(例えばDPMS:ジフェニルメチルシリル、TBDPS:*t*-ブチルジフェニルシリル、TBMPs:*t*-ブチルジメトキシフェニルシリル、TPS:トリフェニルシリル等が挙げられる)などが挙げられ、より好ましくはMOM:メトキシメチル基、MEM:メトキシエトキシメチル等のアルコキシアルキル基や、TBDMS:*t*-ブチルジメチルシリル基等の置換シリル基などが挙げられ、特にメトキシメチル基が好ましい。

【0347】これらの反応は、例えば T. W. Greene, P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" (1991)に記載の方法に準じて行われるが、R¹⁴がメトキシメチル基の場合、例えばメトキシメチルクロライドを用い、ジイソプロピルエチルアミン存在下、室温で行うことができる。

【0348】このようにして得られた化合物(XV)は、製法7において記載された化合物(IV)から化合物(II)を製造する工程と同様な方法で、エステル基を還元して化合物(XIV)を得て、これを更に酸化して化合物(XIII)へ導くことができる。

【0349】式(XII-1)で表される化合物を合成する工程は、化合物(XIII)と式(VI)〔式中、X¹はS、X²はOを表し、R⁹は水素原子又はアミドの保護基(例えば、Tr:トリチル等)を表す。〕で表されるチアゾリジン誘導体を適当な条件下で脱水縮合するもので、製法1で説明される反応条件と同様な方法で行うことができる。

【0350】このようにして得られた化合物(XII-1)は、適当な還元条件下でオレフィン結合部を還元することによって化合物(XII-2)へ導くことができる。かかる方法としては、化合物(I)の部分構造の相互変換の項で詳しく述べる。

【0351】化合物(XII)は、V-H基の保護基R¹⁴を脱保護することにより、化合物(X)へ導くことができる。かかる反応は、例えば T. W. Greene, P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" (1991)に記載の方法に準じて行われるが、R¹⁴がMOM:メトキシメチル基やMEM:メトキシエトキシメチル等のアルコキシアルキル基の場合、メタノールやエタノール、テトラヒドロフラン中、塩酸や硫酸等の無機酸やトリフルオロ酢酸等の有機酸を用いて、室温から用いた溶媒の沸点の範囲で行うか、塩化メチレン中、臭化亜鉛や臭化ジメチルボ

ラン、などを用いて、室温から-78℃の範囲で行うことができる。又、R¹⁴がTBDMS:*t*-ブチルジメチルシリル基等の置換シリル基の場合、テトラヒドロフランやジオキサン、アセトニトリル中、テトラブチルアンモニウムフルオライドや弗化カリウム、ピリジン/弗化水素錯体、トリフルオルボラン/エーテル錯体などを用いて、-78℃から用いた溶媒の沸点の範囲で行うことができる。

【0352】式(X)で表される化合物において、ピラゾール環上のV-H基に求核置換反応により置換基導入をする際には、チアゾリジン環部の酸性水素原子を適当な保護基で保護しておくことが好ましい。かかる場合、化合物(XIII)から化合物(XII-1)を得る工程において、原料としてR⁹の水素が適当な置換基(例えばTr:トリチルなど)で保護されている化合物(VI)を用いることができる。又化合物(XII-1)、化合物(XII-2)及び化合物(X)において、そのチアゾリジン環部の置換基R⁹が水素原子を表す場合、その酸性水素を適当な保護基を用いて保護する事も出来る。かかる場合の保護基としては、製法6で記載されるV-H基の求核置換反応において安定なものが好ましく、例えばC₁-C₄アルコキシメチル基(例えばMOM:メトキシメチルなど)、置換シリル基(例えばTBDMS:*t*-ブチルジメチルシリルなど)、アリールメチル基(例えばTr:トリチル、DMTr:ジ(4-メトキシフェニル)フェニルメチル、DAM:ジ(4-メトキシフェニル)メチルなど)、アリールオキシカルボニル基(例えば、Z:ベンジルオキシカルボニルなど)、C₁-C₄アルコキシカルボニル基(例えばBOC:*t*-ブトキシカルボニルなど)が挙げられ、好ましくはトリチルやベンジルオキシカルボニルなどが挙げられる。

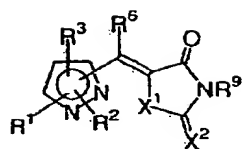
【0353】これらの保護基は例えば T. W. Greene, P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" (1991)に記載の方法に準じて、導入、脱保護することができる。例えば、MOM:メトキシメチル(導入;メトキシメチルクロリド、脱保護;塩酸やトリフルオロ酢酸)、TBDMS:*t*-ブチルジメチルシリル(導入;*t*-ブチルジメチルシリルクロライド、脱保護;テトラブチルアンモニウムフルオライド)、Tr:トリチル(導入;トリチルクロライド、トリエチルアミン、脱保護;塩酸やトリフルオロ酢酸)、Z:ベンジルオキシカルボニル(導入;ベンジルオキシカルボニルクロライド、脱保護;パラジウム炭素触媒存在下接触水添)、BOC:*t*-ブトキシカルボニル(導入;*t*-ブトキシカルボニルアンヒドリド、脱保護;パラジウム炭素触媒存在下接触水添)のような反応条件で行うことができる。

【0354】次にこのようにして得られた、式(I)で表される化合物において、その部分構造の相互変換の方法について述べる。

【0355】

【化97】

143

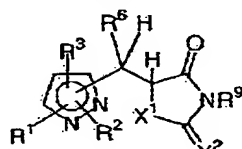


(I-1)
($R^4, R^7 = \text{bond}$)

【0356】〔式中、 $R^1, R^2, R^3, R^6, R^9, X^1$ 及び X^2 は前記と同じ意味を表す。〕

【0357】上記の方法により得られた式 (I-1) (R^4 と R^7 が一緒になって結合を形成) で表される化合物は、適当な還元法、例えば適当な触媒の存在下で接触水添するか、適当な金属水素錯化合物を用いるか、低級アルコール、例えばメタノール中でマグネシウムやナトリウムアマルガムによりピラゾール環とチアゾリジン環又はオキサゾリジン環を連結する二重結合を還元して、式 (I-2) ($R^4, R^7 = H$) で表される化合物に導くことができる。

【0358】この反応は、接触水添の場合は通常、アルコール類、セロソルブ類、非プロトン性極性有機溶媒類、エーテル類、アルコキシアルカン類、低級脂肪族酸エステル類や低級脂肪酸中で行うが、好ましくはメタノール、エタノール、メトキシエタノール、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、酢酸エチルや酢酸を単一で用いるか、これらの混合溶媒で用いる。かかる触媒としてはパラジウム黒、パラジウム炭素や酸化白金などが用いられる。この*



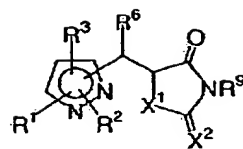
(I-2)
($R^4 = H, R^7 = H$)

【0362】〔式中、 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^9, X^1$ 及び X^2 は前記と同じ意味を表す。〕

【0363】式 (I-2) ($R^4, R^7 = H$) で表される化合物は公知の方法により、チアゾリジン環又はオキサゾリジン環の5位の水素を適当なアルキル化剤 (例えばヨウ化メチルやヨウ化エチルのようなハロゲン化アルキル類、硫酸ジメチルや硫酸ジエチルのような硫酸アルキル類、メチルトシレートやメチルメシレートのような脂肪族あるいは芳香族スルホン酸エステル類など) を用いてアルキル化して、式 (I-2) ($R^4 \neq H, R^7 = H$) で表される化合物に導くことができる。

【0364】この反応は通常適当な有機溶媒中において塩基の存在下に行なわれる。かかる溶媒としては、非プロ

144



(I-2)
($R^4 = H, R^7 = H$)

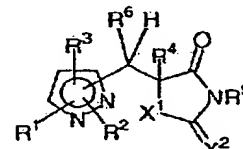
*反応は通常、常温、常圧でも進行するが、反応の進行の容易さに従って適宜加温、加圧をすることが望ましい。

10 【0359】金属水素錯化合物により還元を行う場合、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素テトラメチルアンモニウムや水素化ホウ素亜鉛が使い、非プロトン性極性有機溶媒類中において $0^\circ\text{C} \sim 150^\circ\text{C}$ 、好ましくは $0^\circ\text{C} \sim 30^\circ\text{C}$ で行う。又この還元反応の際に、ジメチルグリオキシム、2,2'-ビピリジルや1,10-フェナンスロリンなどのリガンド共存下、 CoCl_2 、 CoCl_3 や $\text{Co}(\text{OAc})_2$ などのCo試薬を添加することにより、好ましくない副反応を抑制することもできる (WO 93/13095参照)。

20 【0360】アマルガムにより還元を行う場合、アルコール類、好ましくはメタノールやエタノール中において、 -20°C から用いた溶媒の沸点の範囲で、好ましくは 0°C から 50°C の範囲で行うことができる。更にJ. Org. Chem., vol. 40, P127 (1975)に記載される、マグネシウム/メタノールによる還元法も用いることができる。

【0361】

【化98】



(I-2)
($R^4 \neq H, R^7 = H$)

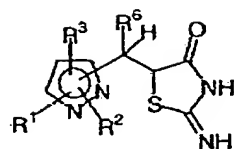
トン性極性有機溶媒類、エーテル類やアルコキシアルカン類が挙げられ、テトラヒドロフランやジメトキシエタンが好ましい。塩基の例としてはアルカリ金属アミド類 (例えばLiDA: リチウムジイソプロピルアミドやカリウムアミドなど) や脂肪族又は芳香族リチウム化合物類 (例えばn-ブチルリチウム、t-ブチルリチウムやフェニルリチウムなど) などが挙げられ、これらは反応の起こりやすさに従って適宜選択して用いられる。

【0365】この反応は通常 $-20^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ の範囲で行なわれ、好ましくは $-10^\circ\text{C} \sim 30^\circ\text{C}$ で行なう。反応時間は通常0.1~10時間である。

【0366】

【化99】

145



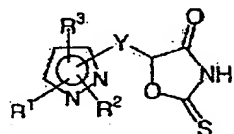
(I-2e)

(X¹=S, X²=NH)

【0367】〔式中、R¹、R²、R³及びR⁶は前記と同じ意味を表す。〕

【0368】式 (I-2e) (X¹=S, X²=NH) で表される化合物は公知の方法により、チアゾリジン環 2 位のイミノ基を加水分解して、式 (I-2a) (X¹=S, X²=O) で表される化合物に導くことができる。

【0369】この反応は通常適当な有機溶媒中において水および酸の存在下に行なわれる。かかる溶媒としては通常、アルコール類、セロソルブ類、非プロトン性極性有機溶媒類、エーテル類やアルコキシアルカン類などの溶媒が挙げられ、好ましくはメタノール、エタノール、*



(Ic)

(X¹=O, X²=S)

【0372】〔式中、R¹、R²、R³及びYは前記と同じ意味を表す。〕

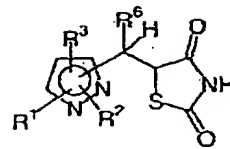
【0373】式 (Ic) (X¹=O, X²=S) で表される化合物は公知の方法により、チアゾリジン環 2 位のチオン基を酸化条件下で、式 (Id) (X¹=O, X²=O) で表される化合物に導くことができる。

【0374】この反応は適当な酸化剤（例えば過酸化水素、過酢酸、過安息香酸、メタクロル過安息香酸、モノ過マレイン酸、モノ過フタル酸などの有機過酸化物、水銀イオン、臭素、塩素、メタ過ヨウ素酸など）を用い、通常水や非プロトン性極性有機溶媒（例えばジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセタミド、テトラメチルウレア、スルホラン、N,N-ジメチルイミダゾリジノンなど）、エーテル類（例えばテトラヒドロフランやジオキサンなど）、アルコキシアルカン類（例えばジメトキシエタン、ジエトキシエタンなど）などの溶媒中に行なわれる。これらは反応の起こりやすさに従って適宜選択し、単一かあるいは組合せて用いられる。

【0375】この反応は通常 0℃ から反応に用いた溶媒の沸点の範囲で行なわれ、好ましくは 20℃ ～ 100℃ で行なう。反応時間は通常 0.5 ～ 30 時間である。

【0376】以上述べた化合物 (II)、(III)、(IV)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI) および (XVII) は新規化合物であり、式 (I) で示される化合物を製造する際の間体として有用である。

146



(I-2a)

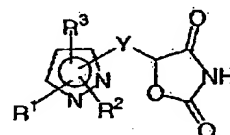
(X¹=S, X²=O)

*メトキシエタノール、スルホラン、ジオキサンやジメトキシエタンを用いる。かかる酸の例としては、無機酸（例えば塩酸、硫酸や臭化水素酸など）などが挙げられ、これらは反応の起こりやすさに従って適宜選択して用いられる。

【0370】この反応は通常 50℃ から反応に用いた溶媒の沸点の範囲で行なわれ、好ましくは 80℃ ～ 150℃ で行なう。反応時間は通常 0.5 ～ 30 時間である。

【0371】

【化100】



(Id)

(X¹=O, X²=O)

【0377】

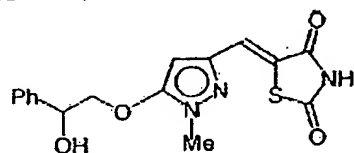
【実施例】以下に、本発明の化合物の合成例、薬理試験例及び製剤例を記述した。なお本発明はこれらによって限定されるものではない。

【0378】実施例 1

5-((5-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエトキシ)-1-メチル-3-ピラゾリル)メチリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン (化合物 (I-1a-1)) の合成

【0379】

【化101】



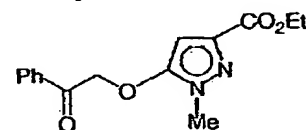
(I-1a-1)

【0380】工程 1

1-メチル-5-フェニルオキシ-3-ピラゾールカルボン酸エチル (化合物 (IV-1))

【0381】

【化102】



(IV-1)

【0382】5-ヒドロキシ-1-メチル-3-ピラゾールカルボン酸エチル (化合物 (V-1)) (日本特開昭63-185964号公報に記載の方法により合成した。) 171

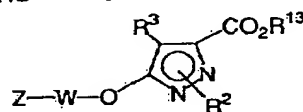
mg (1.00 mmol) とフェナシルクロリド (TCI) 170 mg (1.10 mmol) をモレキュラーシブス脱水ジメチルホルムアミド 4 ml に溶解した。この溶液に無水炭酸カリウムを 144 mg 加え、室温で終夜撹拌した。この反応液に飽和食塩水 5 ml を加え、クロロホルム 45 ml で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：酢酸エチル／ヘキサン 2・1）に供し、無色粉末の目的物質（化合物 (IV-1)）を 285 mg (98.6%) 得た。

【0383】MS (FAB) m/e: 289 (M+H)⁺
60 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.35 (3H, t), 3.79 (3H, s), 4.33 (2H, q), 5.31 (2H, s), 5.98 (1H, s), 7.40-7.65 (3H, m), 7.8-8.0 (2H, m)

【0384】同様の方法により化合物 (V-1) 又は 1-*tert*-ブチル-5-ヒドロキシ-3-ピラゾールカルボン酸エチル（化合物 (V-2)）、5-ヒドロキシ-1-フェニル-3-ピラゾールカルボン酸エチル（化合物 (V-3)）を出発原料として、化合物 (IV-2) ~ (IV-13) を合成した。（表中の R²、R³、R¹³、W 及び Z は化合物 (I) の置換基に対応する。）

【0385】

【化103】



(IV)

H¹=O-W-Z

【0386】

【表44】

出発原料	化合物番号	R ²	R ³	R ¹³	Z-W
V-1	IV-2	1-Me	H	Et	PhCH ₂ CH ₂
V-2	IV-3	1- <i>t</i> -Bu	H	Et	PhCOCH ₂
V-3	IV-4	1-Ph	H	Et	PhCOCH ₂
V-1	IV-5	1-Me	H	Et	5-Me-2-Ph-4-oxazolyl-COCH ₂
V-2	IV-6	1- <i>t</i> -Bu	H	Et	5-Me-2-Ph-4-oxazolyl-COCH ₂
V-3	IV-7	1-Ph	H	Et	5-Me-2-Ph-4-oxazolyl-COCH ₂
V-1	IV-8	1-Me	H	Et	3-Me-2-benzo[b]thiophenyl-COCH ₂
V-1	IV-9	1-Me	H	Et	2-benzo[b]furanyl-COCH ₂
V-1	IV-10	1-Me	H	Et	5-Me-1-Ph-4-pyrazolyl-COCH ₂
V-1	IV-11	1-Me	H	Et	3-Br-1-Me-2-indolyl-COCH ₂
V-1	IV-12	1-Me	H	Et	3-indolyl-CH ₂ CH ₂
V-1	IV-13	1-Me	H	Et	3-Ph-5-isoxazolyl-COCH ₂

化合物番号	性状	融点 (°C)	MS (m/e)
IV-2	無色粉末		274 (M) ⁺ EI
IV-3	褐色粉末		331 (M+H) ⁺ FAB
IV-4	褐色油状物質		351 (M+H) ⁺ FAB
IV-5	淡黄色粉末	181.8-183.2	370 (M+H) ⁺ FAB
IV-6	淡褐色粉末		411 (M) ⁺ EI
IV-7	淡褐色粉末		431 (M) ⁺ EI
IV-8	淡褐色粉末		358 (M) ⁺ EI
IV-9	淡黄色粉末		328 (M) ⁺ EI
IV-10	無色粉末		368 (M) ⁺ EI
IV-11	無色結晶		419 (M) ⁺ EI
IV-12	紫色粉末		313 (M) ⁺ EI
IV-13	淡褐色粉末		356 (M+H) ⁺ FAB

【0387】化合物 (IV-2)

60 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.35 (3H, t), 3.07 (2H, t), 3.66 (3H, s), 4.29 (2H, t), 4.3 (2H, q), 6.07 (1H, s), 7.25 (5H, s)

化合物 (IV-3)

60 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.34 (3H, t), 1.68 (9H, s), 4.30 (2H, q), 5.32 (2H, s), 6.02 (1H, s), 7.3-7.6 (3H, m), 7.8-8.0 (2H, m)

化合物(IV-4)

60 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t), 4.35 (2H, q), 5.38 (2H, s), 6.12 (1H, s), 7.3-7.6 (6H, m), 7.7-7.9 (4H, m)

化合物(IV-5)

60 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t), 2.73 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.35 (2H, q), 5.36 (2H, s), 6.06 (1H, s), 7.3-7.5 (3H, m), 7.8-8.1 (2H, m)

化合物(IV-6)

60 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t), 1.70 (9H, s), 2.72 (3H, s), 4.32 (2H, q), 5.33 (2H, s), 6.07 (1H, s), 7.4-8.1 (5H, m)

化合物(IV-7)

60 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (3H, t), 2.72 (3H, s), 4.37 (2H, q), 5.42 (2H, s), 6.18 (1H, s), 7.3-8.1 (10H, m)

化合物(IV-8)

60 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t), 2.79 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.35 (2H, q), 5.18 (2H, s), 6.07 (1H, s), 7.42-7.55 (2H, m), 7.78-7.98 (2H, m)

化合物(IV-9)

60 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t), 3.88 (3H, s), 4.39 (2H, q), 5.38 (2H, s), 6.12 (1H, s), 7.32-7.88 (5H, m)

化合物(IV-10)

60 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (3H, t), 2.61 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.36 (2H, q), 5.11 (2H, s), 6.07 (1H, s), 7.50 (5H, s), 8.09 (1H, s)

化合物(IV-11)

60 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (3H, t), 3.84 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.37 (2H, q), 5.51 (2H, s), 6.07 (1H, s), 7.11-7.77 (4H, m)

化合物(IV-12)

60 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t), 3.26 (2H, t), 3.66 (3H, s), 4.31 (2H, t), 4.37 (2H, q), 6.03 (1H, s), 7.05-8.1 (6H, m)

化合物(IV-13)

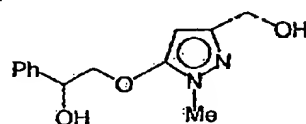
60 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (3H, t), 3.87 (3H, s), 4.37 (2H, q), 5.35 (2H, s), 6.07 (1H, s), 7.35-7.92 (6H, m)

【0388】工程2

3-ヒドロキシメチル-5-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエトキシ)-1-メチルピラゾール(化合物(III-1))

【0389】

【化104】



(III-1)

【0390】水素化アルミニウムリチウム897mg (23.6mmol) のモレキュラーシーブス脱水テトラヒドロフラン50ml懸濁液を、窒素雰囲気下0℃に冷却し、そこへ化合物(IV-1) 4.53g (15.7mmol) のモレキュラーシーブス脱水テトラヒドロフラン(100ml)溶液を徐々に滴下した。滴下後、氷浴をはずし、室温で5.5時間攪拌した。この反応液に含水硫酸マグネシウムを加えて反応を停止後、無機塩をセライト濾過により除去し、テトラヒドロフランでよく洗浄した。濾液の溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: 6%メタノール-クロロホルム)に供し、淡黄色固体の目的物質(化合物(III-1))を4.44g(定量的)得た。

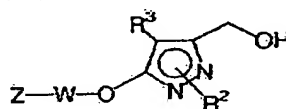
【0391】MS(EI) m/e: 248(M)⁺

60 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.2-4.2 (2H, br), 3.44 (3H, s), 4.06 (2H, d), 4.41 (2H, s), 5.02 (1H, t), 5.44 (1H, s), 7.30 (5H, s)

【0392】同様の方法により化合物(IV-2)～(IV-13)を出発原料として、化合物(III-2)～(III-13)を合成した。(表中のR²、R³、W及びZは化合物(III)の置換基に対応する。)

【0393】

【化105】



(III)

R¹=O-W-Z

【0394】

【表45】

出発原料	化合物番号	R ²	R ³	Z-W
IV-2	III-2	1-Me	H	PhCH ₂ CH ₂
IV-3	III-3	1-t-Bu	H	PhCH(OH)CH ₂
IV-4	III-4	1-Ph	H	PhCH(OH)CH ₂
IV-5	III-5	1-Me	H	5-Me-2-Ph-4-oxazolyl-CH(OH)CH ₂
IV-6	III-6	1-t-Bu	H	5-Me-2-Ph-4-oxazolyl-CH(OH)CH ₂
IV-7	III-7	1-Ph	H	5-Me-2-Ph-4-oxazolyl-CH(OH)CH ₂
IV-8	III-8	1-Me	H	3-Me-2-benzo[b]thiophenyl-CH(OH)CH ₂

151				152			
IV-9	III-9	1-Me	H	2-benzo[b]furanyl-CH(OH)CH ₂			
IV-10	III-10	1-Me	H	5-Me-1-Ph-4-pyrazolyl-CH(OH)CH ₂			
IV-11	III-11	1-Me	H	3-Br-1-Me-2-indolyl-CH(OH)CH ₂			
IV-12	III-12	1-Me	H	3-indolyl-CH ₂ CH ₂			
IV-13	III-13	1-Me	H	3-Ph-5-isoxazolyl-CH(OH)CH ₂			

化合物番号	性状	MS(m/e)
III-2	無色粉末	232(M) ⁺ EI
III-3	褐色油状物質	290(M) ⁺ EI
III-4	淡黄色粉末	310(M) ⁺ EI
III-5	褐色油状物質	329(M) ⁺ EI
III-6	赤色アモルファス	371(M) ⁺ EI
III-7	褐色アモルファス	391(M) ⁺ EI
III-8	淡褐色粉末	318(M) ⁺ EI
III-9	赤褐色アモルファス	288(M) ⁺ EI
III-10	淡黄色アモルファス	329(M+H) ⁺ FAB
III-11	橙色アモルファス	380(M+H) ⁺ FAB
III-12	褐色アモルファス	271(M) ⁺ EI
III-13	赤褐色アモルファス	315(M) ⁺ EI

【0395】化合物 (III-2)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.0(1H, br s), 3.03(2H, t), 3.48(3H, s), 4.16(2H, t), 4.48(2H, br s), 5.46(1H, s), 7.16(5H, s)

化合物 (III-3)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.46(9H, s), 2.9(2H, br), 4.08(2H, d), 4.43(2H, s), 5.04(1H, t), 5.50(1H, s), 7.31(5H, s)

化合物 (III-4)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.2(2H, br), 4.19(2H, d), 4.60(2H, s), 5.1(1H, t), 5.66(1H, s), 7.2-7.5(10H, m)

化合物 (III-5)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.42(3H, s), 2.6(2H, br s), 3.57(3H, s), 4.26(2H, m), 4.49(2H, s), 5.0(1H, m), 5.54(1H, s), 7.3-8.1(5H, m)

化合物 (III-6)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.48(9H, s), 2.40(3H, s), 2.4(2H, br s), 4.28(2H, d), 4.51(2H, s), 5.03(1H, t), 5.57(1H, s), 7.2-8.0(5H, m)

化合物 (III-7)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.25(3H, s), 4.33(2H, d), 4.55(2H, s), 4.98(1H, t), 5.70(1H, s), 7.2-8.0(10H, m)

化合物 (III-8)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.42(3H, s), 3.3(2H, br), 3.59(3H, s), 4.26(2H, d), 4.46(2H, s), 5.53(1H, t), 5.58(1H, s), 7.35-7.92(4H, m)

化合物 (III-9)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.53(3H, s), 4.4(2H, s), 4.40(2H, br), 4.43(2H, d), 5.22(1H, t), 5.68(1H, s), 6.79(1H, s), 7.12-7.57(4H, m)

化合物 (III-10)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.31(3H, s), 3.55(3H, s), 3.7(2H, br), 4.19(2H, d), 4.48(2H, s), 5.05(1H, m), 5.55(1H, s), 7.40(5H, s), 7.59(1H, s)

化合物 (III-11)

30 60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.96(3H, s), 3.50(2H, s), 3.88(3H, s), 4.35(2H, d), 4.46(2H, s), 5.53(1H, s), 5.6(1H, m), 7.00-7.57(4H, m)

化合物 (III-12)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.53(1H, s), 3.22(2H, t), 3.53(3H, s), 4.27(2H, t), 4.51(2H, s), 5.49(1H, s), 7.05-8.29(6H, m)

化合物 (III-13)

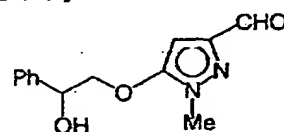
40 60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.49(3H, s), 3.6(2H, br), 4.32(2H, d), 4.49(2H, s), 5.23(1H, t), 5.56(1H, s), 6.62(1H, s), 7.25-7.86(5H, m)

【0396】工程 3

5-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエトキシ)-1-メチルピラゾール-3-カルバルデヒド (化合物 (II-1))

【0397】

【化106】



(II-1)

153

【0398】〔二酸化マンガン酸化による化合物 (II) の合成〕化合物 (III-1) 2.72 g (11.0 mmol) をクロロホルム 108 ml およびメタノール 2 ml に溶解した。この溶液に活性二酸化マンガン 5.23 g を加え、室温下で8時間攪拌した。酸化剤残渣をセライト濾過により濾別した後に、得られた濾液の溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 酢酸エチル-ヘキサン 5:2) に供し、無色油状の目的物質 (化合物 (II-1)) を 1.53 g (56.6%) 得た。

【0399】MS(EI) m/e: 246(M)⁺
60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.80(1H, br s), 3.69(3H, s), 4.13(2H, d), 5.07(1H, t), 5.95(1H, s), 7.34(5H, s), 9.62(1H, s)

154

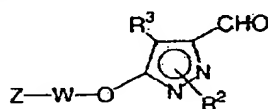
【0400】同様の方法により化合物 (III-2) ~ (III-5) を出発原料として、化合物 (II-2) ~ (II-6) を合成した。なお化合物 (II-3) および (II-4) については、出発原料 (III-3) の反応により同時に生成した。

(表中の R²、R³、W 及び Z は化合物 (II) の置換基に対応する。)

【0401】

【化107】

10



(II)

R¹ = -O-W-Z
R⁶ = H

【0402】

【表46】

出発原料	化合物番号	R ²	R ³	Z-W
III-2	II-2	1-Me	H	PhCH ₂ CH ₂
III-3	II-3	1-t-Bu	H	PhCH(OH)CH ₂
III-3	II-4	1-t-Bu	H	PhCOCH ₂
III-4	II-5	1-Ph	H	PhCH(OH)CH ₂
III-5	II-6	1-Me	H	5-Me-2-Ph-4-oxazolyl-CH(OH)CH ₂

化合物番号	性状	融点(°C)	MS(m/e)
II-2	無色油状物質		230(M) ⁺ EI
II-3	淡黄色油状物質		288(M) ⁺ EI
II-4	無色針状結晶		244(M) ⁺ EI
II-5	黄色油状物質		308(M) ⁺ EI
II-6	褐色油状物質		327(M) ⁺ EI

【0403】化合物 (II-2)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.08(2H, t), 3.67(3H, s), 4.25(2H, t), 5.95(1H, s), 7.21(5H, s), 9.67(1H, s)

化合物 (II-3)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.56(9H, s), 2.69(1H, br), 4.16(2H, d), 5.10(1H, t), 6.01(1H, s), 7.32(5H, s), 9.65(1H, s)

化合物 (II-4)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.84(3H, s), 5.34(2H, s), 5.96(1H, s), 7.4-7.9(5H, m), 9.70(1H, s)

化合物 (II-5)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.63(1H, br), 4.19(2H, d), 5.05(1H, t), 6.11(1H, s), 7.2-7.6(10H, m), 9.77(1H, s)

化合物 (II-6)

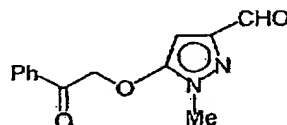
60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.36(3H, s), 3.6(1H, br s), 3.65(3H, s), 4.3(2H, m), 5.02(1H, t), 6.01(1H, s), 7.2-8.0(5H, m), 9.63(1H, s)

【0404】1-メチル-5-フェナシルオキシピラゾ

ール-3-カルバルデヒド (化合物 (II-7))

【0405】

【化108】



(II-7)

【0406】〔Swern酸化による化合物 (II) の合成〕塩化オキサリル 175 μl (2.01 mmol) のモレキュラーシーブス脱水ジクロロメタン 2.5 ml 溶液を窒素雰囲気下、-78°C に冷却し、そこへモレキュラーシーブス脱水ジメチルスルホキシド 353 mg (4.98 mmol) のモレキュラーシーブス脱水ジクロロメタン 1.5 ml 溶液を滴下後、-78°C にて30分間攪拌した。この溶液に化合物 (III-1) 124 mg (0.500 mmol) のモレキュラーシーブス脱水ジクロロメタン 3.0 ml 溶液を徐々に滴下した後に、-78°C にて1時間攪拌した。この反応液にモレキュラーシーブス脱水トリエチルアミン 1.4 ml を滴下した後

155

に、室温まで昇温し、水5mlを加えてクロロホルム45mlで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、乾燥剤を濾別後、得られた濾液の溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（溶離液：酢酸エチル-ヘキサン1：1）に供し、無色針状晶の目的物質（化合物（II-7））を101mg（82.4%）得た。

【0407】 mp 140-141 °C

MS(EI) m/e: 244(M)⁺

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.84(3H, s), 5.34(2H, s),

5.96(1H, s), 7.4-7.9(5H, m), 9.70(1H, s)

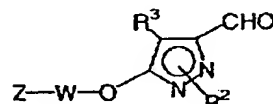
【0408】 同様の方法により化合物（III 5）～（III

156

-11)を出発原料として、化合物（II-8）～（II-14）を合成した。（表中のR²、R³、W及びZは化合物（II）の置換基に対応する。）

【0409】

【化109】



(II)

R¹ = -O-W-Z

R⁶ = H

10 【0410】

【表47】

出発原料	化合物番号	R ²	R ³	Z-W
III-5	II-8	1-Me	H	5-Me-2-Ph-4-oxazolyl-COCH ₃
III-6	II-9	1-t-Bu	H	5-Me-2-Ph-4-oxazolyl-COCH ₃
III-7	II-10	1-Ph	H	5-Me-2-Ph-4-oxazolyl-COCH ₃
III-8	II-11	1-Me	H	3-Me-2-benzo[b]thiophenyl-COCH ₃
III-9	II-12	1-Me	H	2-benzo[b]furan-yl-COCH ₃
III-10	II-13	1-Me	H	5-Me-1-Ph-4-pyrazolyl-COCH ₃
III-11	II-14	1-Me	H	3-Br-1-Me-2-indolyl-COCH ₃

化合物番号	性状	融点(°C)	MS(m/e)
II-8	淡黄色粉末		325(M) ⁺ EI
II-9	淡褐色粉末	158-160	367(M) ⁺ EI
II-10	淡褐色粉末	125-128	387(M) ⁺ EI
II-11	淡黄色粉末		314(M) ⁺ EI
II-12	橙色粉末		284(M) ⁺ EI
II-13	無色粉末		324(M) ⁺ EI
II-14	淡褐色粉末		375(M) ⁺ EI

【0411】 化合物（II-8）

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.69(3H, s), 3.86(3H, s), 5.37(2H, s), 5.99(1H, s), 7.39-7.53(3H, m), 7.90-8.09(2H, m), 9.73(1H, s)

化合物（II-9）

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.74(9H, s), 2.72(3H, s), 5.40(2H, s), 6.09(1H, s), 7.4-7.6(3H, m), 7.9-8.1(2H, m), 9.77(1H, s)

化合物（II-10）

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.67(3H, s), 5.43(2H, s), 6.13(1H, s), 7.3-8.1(10H, m), 9.86(1H, s)

化合物（II-11）

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.79(3H, s), 3.90(3H, s), 5.18(2H, s), 6.02(1H, s), 7.42-8.10(4H, m), 9.72(1H, s)

化合物（II-12）

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.89(3H, s), 5.38(2H, s),

6.06(1H, s), 7.28-7.84(5H, m), 9.78(1H, s)

化合物（II-13）

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.59(3H, s), 3.89(3H, s), 5.12(2H, s), 6.01(1H, s), 7.50(5H, s), 8.07(1H, s), 9.79(1H, s)

化合物（II-14）

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.87(3H, s), 4.00(3H, s), 5.53(2H, s), 6.03(1H, s), 7.40-7.76(4H, m), 9.75(1H, s)

【0412】 [PCC酸化による化合物（II）の合成]

クロロクロム酸ピリジニウム1.041g（4.828mmol）、酢酸ナトリウム401mg（4.89mmol）、粉碎したモレキュラーシーブス4A0.50g及びセライト1.01gをモレキュラーシーブス脱水ジクロロメタン30ml懸濁液に、化合物（III-i）210mg（0.846mmol）のモレキュラーシーブス脱水ジクロロメタン10ml溶液を0℃で滴下し、0℃

157

で90分、次いで室温で140分撹拌した。無機塩を濾別後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：4%メタノール-クロロホルム）に供し、無色針状晶の目的物質（化合物（II-7））を86mg（41.5%）得た。

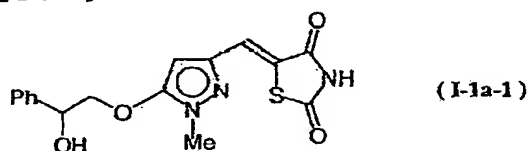
【0413】〔三酸化硫黄ピリジン錯塩酸化による化合物（II）の合成〕化合物（III-1）80mg（0.32mmol）のモレキュラーシーブス脱水ジメチルスルホキシド4ml溶液に三酸化硫黄ピリジン錯塩304mg（1.91mmol）及びトリエチルアミン196mg（1.94mmol）のモレキュラーシーブス脱水ジメチルスルホキシド4ml溶液を滴下し、室温で4時間撹拌した。氷水を加えて酢酸エチル抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（展開液：酢酸エチル-ヘキサン1：1）に供し、無色油状の目的物質（化合物（II-1））を39mg（48.9%）、及び無色針状晶の化合物（II-7）を3mg（4.0%）得た。

【0414】工程4

5-（（5-（2-ヒドロキシ-2-フェニルエトキシ）-1-メチル-3-ピラゾリル）メチリデン）チアゾリジン-2,4-ジオン（化合物（I-1a-1））

【0415】

【化110】



【0416】化合物（II-1）1.53g（6.21mmol）及びチアゾリジンジオン974mgをトルエン60mlに懸濁させた。この溶液に氷酢酸108μl、次いでピペリジン122μlを加え、130℃で140分

158

間撹拌した。原料の消失を薄層クロマトグラフィーで確認後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をテトラヒドロフラン-クロロホルムに溶解した。飽和食塩水を用いてこの溶液を洗浄した後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：テトラヒドロフラン-ヘキサン1：2）、次いで分取用薄層クロマトグラフィー（展開液：テトラヒドロフラン-ヘキサン1：2）に供し、無色粉末の目的物質（化合物（I-1a-1））を211g（98.3%）得た。

【0417】mp 172.8-174.3℃

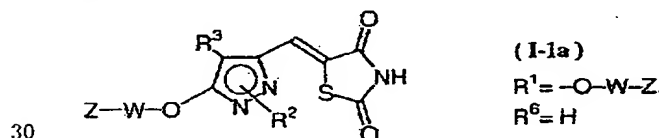
MS(EI) m/e: 345(M)⁺

500 MHz ¹H-NMR(d⁶-acetone) δ: 3.70(3H, s), 4.21(1H, dd, ²J_{HH} = 10.3 Hz, ³J_{HH} = 7.6 Hz), 4.27(1H, dd, ²J_{HH} = 10.3 Hz, ³J_{HH} = 3.9 Hz), 4.94(1H, d, ³J_{HH} = 4 Hz), 5.15(1H, ddd, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ³J_{HH} = 3.9 Hz, ³J_{HH} = 4 Hz), 5.77(1H, s), 7.30(1H, t, ³J_{HH} = 7.3 Hz), 7.38(2H, dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ³J_{HH} = 7.6 Hz), 7.51(1H, s), 7.52(2H, d, ³J_{HH} = 7.6 Hz), 12.3(1H, s)

【0418】同様の方法により化合物（II-2）～（II-14）を出発原料として、化合物（I-1a-2）～（I-1a-14）を合成した。（表中のR²、R³、W及びZは化合物（I-1a）の置換基に対応する。）

【0419】

【化111】



(I-1a)

R¹ = -O-W-Z

R⁶ = H

【0420】

【表48】

出発原料	化合物番号	R ²	R ³	Z-W
II-2	I-1a-2	1-Me	H	PhCH ₂ CH ₂
II-3	I-1a-3	1-t-Bu	H	PhCH(OH)CH ₂
II-4	I-1a-4	1-t-Bu	H	PhCOCH ₂
II-5	I-1a-5	1-Ph	H	PhCH(OH)CH ₂
II-6	I-1a-6	1-Me	H	5-Me-2-Ph-4-oxazolyl-CH(OH)CH ₂
II-7	I-1a-7	1-Me	H	PhCOCH ₂
II-8	I-1a-8	1-Me	H	5-Me-2-Ph-4-oxazolyl-COCH ₂
II-9	I-1a-9	1-t-Bu	H	5-Me-2-Ph-4-oxazolyl-COCH ₂
II-10	I-1a-10	1-Ph	H	5-Me-2-Ph-4-oxazolyl-COCH ₂
II-11	I-1a-11	1-Me	H	3-Me-2-benzo[b]thiophenyl-COCH ₂
II-12	I-1a-12	1-Me	H	2-benzo[b]furan-yl-COCH ₂
II-13	I-1a-13	1-Me	H	5-Me-1-Ph-4-pyrazolyl-COCH ₂
II-14	I-1a-14	1-Me	H	3-Br-1-Me-2-indolyl-COCH ₂

化合物番号	性状	融点(°C)	MS(m/e)
I-1a-2	淡黄色粉末	158-161	329(M) ⁺ EI
I-1a-3	無色結晶	108.4-110.6	387(M) ⁺ EI
I-1a-4	淡褐色結晶	216.8-218.7	385(M) ⁺ EI
I-1a-5	淡褐色結晶	192.4-194.5	407(M) ⁺ EI
I-1a-6	無色結晶	185-187	426(M) ⁺ EI
I-1a-7	無色粉末	214-216	344(M+H) ⁺ FAB
I-1a-8	淡褐色結晶	208-211	424(M) ⁺ EI
I-1a-9	褐色結晶	213-216	466(M) ⁺ EI
I-1a-10	黄褐色粉末	275-280(decomp.)	486(M) ⁺ EI
I-1a-11	淡褐色粉末	258-260	413(M) ⁺ EI
I-1a-12	淡褐色粉末	250-260(decomp.)	383(M) ⁺ EI
I-1a-13	淡褐色粉末	236-240	424(M+H) ⁺ FAB
I-1a-14	褐色粉末	243-246	475(M+H) ⁺ FAB

【0421】化合物 (I-1a-2)

500 MHz ¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ: 3.06(2H, t, ³J_{HH} = 6.7 Hz), 3.59(3H, s), 4.31(2H, t, ³J_{HH} = 6.7 Hz), 6.12(1H, s), 7.24-7.48(5H, m), 7.48(1H, s), 12.3(1H, br s)

化合物 (I-1a-3)

500 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.58(9H, s), 2.35(1H, d, ³J_{HH} = 3.2 Hz), 4.18(2H, m), 5.15(1H, m), 5.77(1H, s), 7.36-7.45(5H, m), 7.56(1H, s), 8.20(1H, s)

化合物 (I-1a-4)

500 MHz ¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ: 1.63(9H, s), 5.70(2H, s), 6.15(1H, s), 7.44(1H, s), 7.58(2H, dd, ³J_{HH} = 7.4, 7.8 Hz), 7.71(1H, t, ³J_{HH} = 7.4 Hz), 8.00(2H, d, ³J_{HH} = 7.8 Hz), 12.26(1H, s)

化合物 (I-1a-5)

500 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.40(1H, d), 4.29(2H, d), 5.17(1H, m), 5.91(1H, s), 7.23-7.46(8H, m), 7.62(1H, s), 7.75(2H, d, ³J_{HH} = 7.6 Hz), 8.12(1H, br s)

化合物 (I-1a-6)

500 MHz ¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ: 2.50(3H, s), 3.65(3H, s), 4.31(2H, d, ³J_{HH} = 5.4 Hz), 4.97(1H, dt, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ³J_{HH} = 5.4 Hz), 5.75(1H, d, ³J_{HH} = 4.9 Hz), 6.12(1H, s), 7.47(1H, s), 7.50(3H, m), 7.92(2H, d, ³J_{HH} = 8.1 Hz), 12.3(1H, s)

化合物 (I-1a-7)

500 MHz ¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ: 3.76(3H, s), 5.74(2H, s), 6.11(1H, s), 7.44(1H, s), 7.58(2H, t, ³J_{HH} = 7.3, 7.7 Hz), 7.71(1H, t, ³J_{HH} = 7.7 Hz), 7.88(2H, d, ³J_{HH} = 7.3 Hz), 12.4(1H, br s)

化合物 (I-1a-8)

500 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.74(3H, s), 3.87(3H, s), 5.41(2H, s), 5.76(1H, s), 7.49-7.52(3H, m), 7.56(1H, s), 8.03-8.05(2H, m), 8.14(1H, br s)

化合物 (I-1a-9)

500 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.71(9H, s), 2.75(3H, s), 5.39(2H, s), 5.81(1H, s), 7.50-7.51(3H, m), 7.56(1H, s), 8.04-8.06(2H, m), 8.08(1H, br s)

化合物 (I-1a-10)

500 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.71(3H, s), 5.68(2H, s), 6.38(1H, s), 7.41(1H, t, ³J_{HH} = 7.3 Hz), 7.52(1H, s), 7.56-7.60(5H, m), 7.91-7.93(2H, m), 8.02-8.04(2H, m), 12.4(1H, br s)

化合物 (I-1a-11)

500 MHz ¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ: 2.77(3H, s), 3.77(3H, s), 5.62(2H, s), 6.16(1H, s), 7.44(1H, s), 7.53(1H, dd, ³J_{HH} = 7.2, 8.3 Hz), 7.60(1H, dd, ³J_{HH} = 7.2, 8.3 Hz), 8.07(1H, d, ³J_{HH} = 8.3 Hz), 8.09(1H, d, ³J_{HH} = 8.3 Hz), 12.4(1H, br s)

化合物 (I-1a-12)

500 MHz ¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ: 3.77(3H, s), 5.64(2H, s), 6.16(1H, s), 7.41(1H, dd, ³J_{HH} = 7.1, 7.9 Hz), 7.45(1H, s), 7.60(1H, dd, ³J_{HH} = 7.1, 8.3 Hz), 7.77(1H, d, ³J_{HH} = 8.3 Hz), 7.90(1H, d, ³J_{HH} = 7.9 Hz), 8.06(1H, s), 12.4(1H, br s)

化合物 (I-1a-13)

500 MHz ¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ: 2.52(3H, s), 3.76(3H, s), 5.47(2H, s), 6.10(1H, s), 7.46(1H, s), 7.52-7.60(5H, m), 8.37(1H, s), 12.4(1H, br s)

化合物 (I-1a-14)

500 MHz ¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ: 3.76(3H, s), 3.96(3H, s), 5.69(2H, s), 6.16(1H, s), 7.30(1H, dd, ³J_{HH} = 7.3, 7.9 Hz), 7.46(1H, s), 7.50(1H, dd, ³J_{HH} = 7.3, 8.5 Hz), 7.64(1H, d, ³J_{HH} = 7.9 Hz), 7.70(1H, d, ³J_{HH} = 8.5 Hz), 12.3(1H, br s)

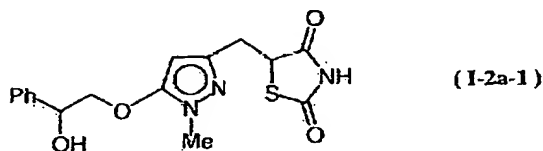
【0422】实施例 2

161

5-((5-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエトキシ)-1-メチル-3-ピラゾリル)メチル)チアゾリジン-2,4-ジオン(化合物(I-2a-1))の合成

【0423】

【化112】



【0424】5-((5-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエトキシ)-1-メチル-3-ピラゾリル)メチル)チアゾリジン-2,4-ジオン(化合物(I-1a-1)) 348mg (1.01mmol)をモレキュラーシブス脱水テトラヒドロフラン15mlに溶解した。この溶液に10%パラジウム炭素271mgを加えた後、室温下で水素5気圧下48.5時間接触還元した。触媒を濾別後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:6%-メタノール/クロロホルム)に供し、無色粉末の目的物質(化

162

物(I-2a-1))を363mg(定量的)得た。

【0425】mp 68-71 °C

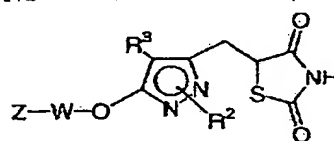
MS(EI) m/e: 347(M)⁺

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.23(2H, m), 3.54(3H, s), 4.10(2H, d), 4.56(1H, dd), 5.08(1H, t), 5.37(1H, s), 7.36(5H, s)

【0426】同様の方法により化合物(I-1a-2) ~ (I-1a-6)、(I-1a-11)および(I-1a-12)を出発原料として、化合物(I-2a-2) ~ (I-2a-8)を合成した。(表中のR²、R³、W及びZは化合物(I-2a)の置換基に対応する。)

【0427】

【化113】



(I-2a)

R¹ = -O-W-ZR⁶ = H

【0428】

20 【表49】

出発原料	化合物番号	R ²	R ³	Z-W
I-1a-2	I-2a-2	1-Me	H	PhCH ₂ CH ₂
I-1a-3	I-2a-3	1-t-Bu	H	PhCH(OH)CH ₂
I-1a-4	I-2a-4	1-t-Bu	H	PhCOCH ₂
I-1a-5	I-2a-5	1-Ph	H	PhCH(OH)CH ₂
I-1a-6	I-2a-6	1-Me	H	5-Me-2-Ph-4-oxazolyl-CH(OH)CH ₂
I-1a-11	I-2a-7	1-Me	H	3-Me-2-benzo[b]thiophenyl-COCH ₂
I-1a-12	I-2a-8	1-Me	H	5-Me-1-Ph-4-pyrazolyl-COCH ₂

化合物番号	性状	融点(°C)	MS(m/e)
I-2a-2	淡黄色粉末	103-105	331(M) ⁺ EI
I-2a-3	淡黄色油状物質		389(M) ⁺ EI
I-2a-4	褐色固体		387(M) ⁺ EI
I-2a-5	淡黄色アモルファス		409(M) ⁺ EI
I-2a-6	無色固体	95-97	428(M) ⁺ EI
I-2a-7	無色固体	211-212	414(M) ⁺ EI
I-2a-8	無色固体	140-142	425(M) ⁺ EI

【0429】化合物(I-2a-2)

500 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.95(2H, t), 3.0-3.5(2H, m), 3.43(3H, s), 4.08(2H, t), 4.5(1H, m), 5.27(1H, s), 7.14(5H, s), 7.60(1H, br s)

化合物(I-2a-3)

500 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.50(9H, s), 3.06(1H, m), 3.44(1H, m), 4.11(2H, m), 4.66(1H, m), 5.11(1H, m), 5.40(1H, s), 7.3-7.5(5H, m), 8.89(1H, s), 9.08(1H, br s)

化合物(I-2a-4)

500 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.4(9H, s), 3.00-3.07(1H, m), 3.40-3.46(1H, m), 4.65-4.70(1H, m), 5.25(2H, s), 5.38(1H, s), 7.50-7.55(2H, m), 7.63-7.65(1H, m), 7.95-7.98(2H, m), 8.45(1H, s)

化合物(I-2a-5)

500 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.45(1H, br s), 3.16(1H, m), 3.56(1H, m), 4.20-4.21(2H, m), 4.75(1H, m), 5.13(1H, m), 5.56(1H, s), 7.25-7.42(8H, m), 7.61(1H,

m), 8.10(1H, s)

化合物 (I-2a-6)

500 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.42(3H, s), 3.11(1H, dd), 3.41(1H, dd), 3.58(3H, s), 4.22(1H, dd), 4.35(1H, dd), 4.61(1H, dd), 5.04(1H, dd), 5.44(1H, s), 7.43(3H, m), 7.97(2H, m), 9.0(1H, s)

化合物 (I-2a-7)

500 MHz $^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ : 2.75(3H, s), 2.95(1H, d, $^2J_{\text{HH}} = 15.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.6$ Hz), 3.24(1H, dd, $^2J_{\text{HH}} = 15.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.6$ Hz), 3.59(3H, s), 4.77(1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 3.6, 10.6$ Hz), 5.49(2H, s), 5.62(1H, s), 7.52(1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.1, 8.1$ Hz), 7.59(1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.1, 8.2$ Hz), 8.06(1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz), 8.08(1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz), 12.0(1H, br s)

化合物 (I-2a-8)

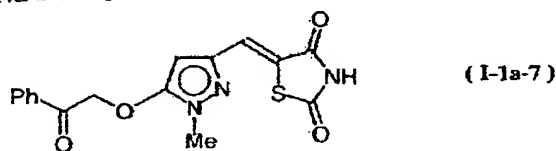
500 MHz $^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ : 2.52(3H, s), 2.97(1H, m), 3.26(1H, m), 3.58(3H, s), 4.78(1H, m), 5.34(2H, s), 5.56(1H, s), 7.54-7.59(5H, m), 8.35(1H, s), 12.0(1H, br s)

【0430】実施例3

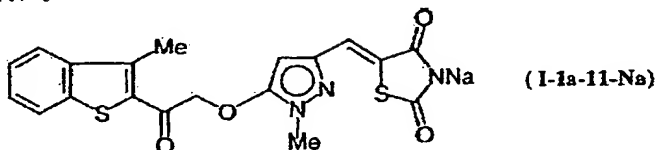
5-((1-メチル-5-フェナシルオキシ-3-ピラゾリル)メチリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン (化合物 (I-1a-7)) の合成

【0431】

【化114】



【0432】5-((5-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエトキシ)-1-メチル-3-ピラゾリル)メチリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン (化合物 (I-1a-1)) 127 mg (0.367 mmol) を、クロロクロム酸ピリジニウム 114 mg (0.527 mmol) 及びセライト 549 mg とともにモレキュラーシーブス脱水ジクロロメタン 6 ml に溶解し、窒素雰囲気下、0℃で40分、次いで室温で375時間攪拌した。更にクロロクロム酸ピリジニウム 90 mg (0.42 mmol) を加え、室温下で終夜攪拌した。無機塩を濾別後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 酢酸エチル-ベンゼン 1:2) に供し、無色粉末の目的物質 (化合物 (I-1a-7)) を 120 mg (95.5%) 得た。



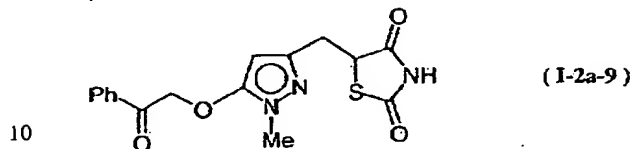
【0439】5-((1-メチル-5-(2-(3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-オキシエ

【0433】実施例4

5-((1-メチル-5-フェナシルオキシ-3-ピラゾリル)メチル)チアゾリジン-2, 4-ジオン (化合物 (I-2a-9)) の合成

【0434】

【化115】



【0435】クロロクロム酸ピリジニウム 204 mg (0.946 mmol)、無水酢酸ナトリウム 96 mg、及びセライト 503 mg をモレキュラーシーブス脱水ジクロロメタン 10 ml に懸濁した。その懸濁液に窒素雰囲気下、0℃で、5-((5-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエトキシ)-1-メチル-3-ピラゾリル)メチル)チアゾリジン-2, 4-ジオン (化合物 (I-2a-1)) 135 mg (0.390 mmol) のモレキュラーシーブス脱水ジクロロメタン (5 ml) 溶液を滴下した。0℃で1.5時間、次いで室温で1.75時間攪拌した後に、無機塩を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 4%-メタノール/クロロホルム) に供した後に、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより、無色結晶の目的物質 (化合物 (I-2a-9)) を 69 mg (51.2%) 得た。

【0436】mp 141-143℃

MS(EI) m/e: 345(M)⁺

500 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.06(1H, dd, $^2J_{\text{HH}} = 15.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz), 3.44(1H, dd, $^2J_{\text{HH}} = 15.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.8$ Hz), 3.68(3H, s), 4.63(1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 3.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz), 5.27(2H, s), 5.35(1H, s), 7.52(1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz), 7.64(1H, t, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz), 7.94(2H, d, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz), 8.33(1H, br s)

【0437】実施例5

5-((1-メチル-5-(2-(3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-オキシエトキシ)-3-ピラゾリル)メチリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン ナトリウム塩 (化合物 (I-1a-11-Na)) の合成

【0438】

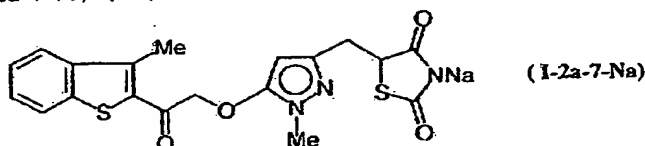
【化116】

トキシ) -3-ピラゾリル) メチリデン) チアゾリジン-2, 4-ジオン (化合物 (I-1a-11)) 69mg (0.17mmol) をテトラヒドロフラン 5ml 及びクロロホルム 3ml に溶解し、その溶液に 0.5mol/l 水酸化ナトリウム水溶液 0.32ml (0.17mmol) を室温で滴下した。溶媒を減圧留去した後に、脱イオン水 5ml を加えた水溶液を凍結乾燥することにより、淡褐色粉末の目的物質 (化合物 (I-1a-11-Na)) を 69mg (94.9%) 得た。

【0440】 mp 180-240 °C (decomp.)

MS(FAB) m/e: 436 (M+H)⁺

【0441】 同様の方法により化合物 (I-1a-13)、(I-2a-7) および (I-2a-8) を出発原料として、それぞれ化合物 (I-1a-13-Na)、(I-2a-7-Na)、(I-2a-8-Na)



【0445】 化合物 (I-2a-7-Na)

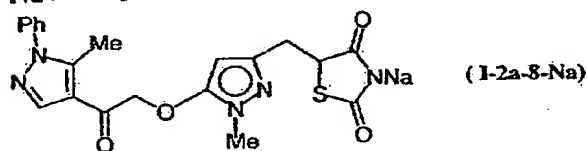
淡桃色粉末

mp 90-110 °C (decomp.)

MS(FAB) m/e: 438 (M+H)⁺

【0446】

【化119】



【0447】 化合物 (I-2a-8-Na)

無色粉末

mp 185-220 °C (decomp.)

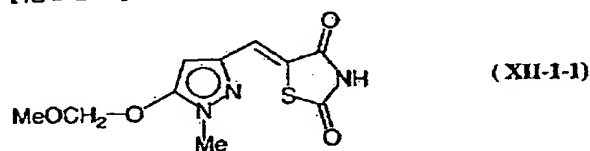
MS(FAB) m/e: 448 (M+H)⁺

【0448】 実施例 6

5-((5-メトキシメトキシ-1-メチル-3-ピラゾールカルボン酸エチル (化合物 (XV-1)) の合成

【0449】

【化120】

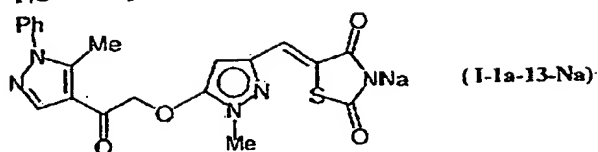


【0450】 5-メトキシメトキシ-1-メチル-3-ピラゾールカルボン酸エチル (化合物 (XV-1))

を合成した。

【0442】

【化117】



【0443】 化合物 (I-1a-13-Na)

10 無色粉末

mp 200-220 °C (decomp.)

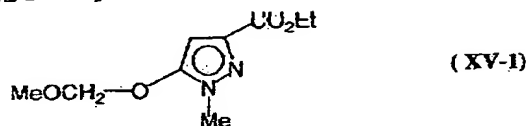
MS(FAB) m/e: 446 (M+H)⁺

【0444】

【化118】

20 【0451】

【化121】



【0452】 5-ヒドロキシ-1-メチル-3-ピラゾールカルボン酸エチル (化合物 (V-1)) 3.00g (17.6mmol) とクロロメチルメチルエーテル 2.0ml (26mmol) およびジイソプロピルエチルアミン 4.0ml (23ml) を用いて、実施例 1 の工程 1 と同様な方法により、淡黄色油状物質の目的物質 (化合物 (XV-1)) を 3.09g (81.8%) 得た。

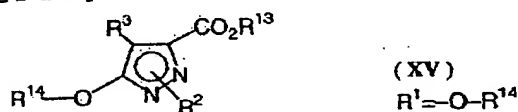
【0453】 MS(EI) m/e: 214 (M)⁺

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.38(3H, t), 3.49(3H, s), 3.74(3H, s), 4.35(2H, q), 5.13(2H, s), 6.17(1H, s)

【0454】 同様の方法により化合物 (V-1) を出発原料として、化合物 (XV-2) ~ (XV-3) を合成した。(表中の R², R³, R¹³ 及び R¹⁴ は化合物 (XV) の置換基に対応する。)

40 【0455】

【化122】



【0456】

【表50】

化合物番号	R ²	R ³	R ¹³	R ¹⁴
-------	----------------	----------------	-----------------	-----------------

167				168
XV-2	1-Me	H	Et	MeOCH ₂ CH ₂ OCH ₂
XV-3	1-Me	H	Et	t-Bu(Me) ₂ Si

化合物番号	性状	mp(°C)	MS(m/e)
XV-2	淡黄色油状物質		258(M) ⁺ EI
XV-3	淡黄色油状物質		284(M) ⁺ EI

【0457】化合物(XV-2)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.39(3H, t), 3.42(3H, s), 3.75(3H, s), 3.4-3.9(4H, m), 4.39(2H, q), 5.25(2H, s), 6.22(1H, s)

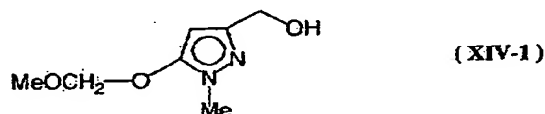
化合物(XV-3)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0.28(6H, s), 1.00(9H, s), 1.37(3H, t), 3.70(3H, s), 4.28(2H, q), 5.89(1H, s)

【0458】3-ヒドロキシメチル-5-メトキシメチル-1-メチルピラゾール(化合物(XIV-1))

【0459】

【化123】



【0460】化合物(XV-1) 105 mg (0.488 mmol) および水素化アルミニウムリチウム 108 mg (2.83 mmol) を用いて、実施例1の工程2と同様な方法により、淡黄色油状物質の目的物質(化合物(XIV-1))を54 mg (64%) 得た。

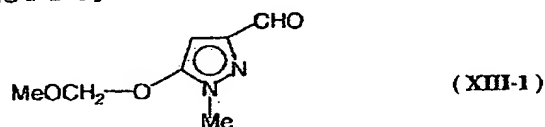
【0461】MS(FAB) m/e: 173(M+H)⁺

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.6(1H, br), 3.47(3H, s), 3.62(3H, s), 4.53(2H, s), 5.10(2H, s), 5.65(1H, s)

【0462】5-メトキシメチル-1-メチルピラゾール-3-カルバルデヒド(化合物(XIII-1))

【0463】

【化124】



【0464】化合物(XIV-1) 141 mg (0.817 mmol)、塩化オキサリル 277 μl (3.18 mmol)、モレキュラーシーブス脱水ジメチルスルホキシド 622 mg (7.96 mmol) およびモレキュラーシーブス脱水トリエチルアミン 2.2 ml (16 mmol) を用いて、実施例1の工程3に示すSwe rn酸化法と同様にして、淡褐色油状物質の目的物質(化合物(XIII-1))を132 mg (95.2%) 得た。

【0465】又この化合物は実施例1の工程3に示す二酸化マンガン酸化法、PCC酸化法によっても得られた。

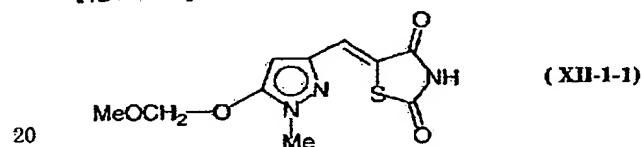
【0466】MS(FAB) m/e: 171(M+H)⁺

10 60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.50(3H, s), 3.77(3H, s), 5.12(2H, s), 6.16(1H, s), 9.74(1H, s),

【0467】5-((5-メトキシメチル-1-メチル-3-ピラゾリル)メチリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン(化合物(XII-1-1))

【0468】

【化125】



【0469】化合物(XIII-1) 213 mg (1.25 mmol)、チアゾリジンジオン(化合物(VI-1)) 164 mg (1.26 mmol)、ピペリジン 25 μl および酢酸 22 μl を用いて、実施例1の工程4と同様な方法により、単褐色針状晶の目的物質(化合物(XII-1-1))を337 mg (99.9%) 得た。

【0470】mp 161-164 °C

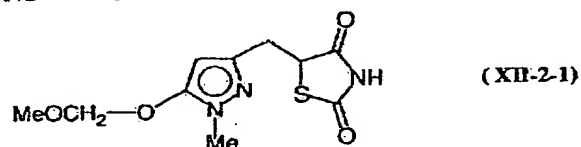
MS(EI) m/e: 269(M)⁺

30 60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.52(3H, s), 3.76(3H, s), 5.16(2H, s), 5.92(1H, s), 7.30(1H, t, ³J_{HH} = 7.3 Hz), 7.38(2H, dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ³J_{HH} = 7.6 Hz), 7.59(1H, s), 8.17(1H, br s)

【0471】5-((5-メトキシメチル-1-メチル-3-ピラゾリル)メチル)チアゾリジン-2,4-ジオン(化合物(XII-2-1))の合成

【0472】

【化126】



【0473】5-((5-メトキシメチル-1-メチル-3-ピラゾリル)メチリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン(化合物(XII-1-1)) 144 mg (0.533 mmol)、10%パラジウム炭素 129 mg を用いて、実施例2と同様な方法により淡黄色粉末の目的物質(化合物(XII-2-1))を167 mg (定量的) 得た。

169

【0474】 mp 114-117 °C

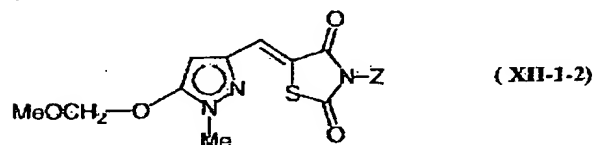
MS(EI) m/e: 271(M)⁺

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.09-3.5(2H, m), 3.46(3H, s), 3.61(3H, s), 4.48-4.72(1H, m), 5.05(2H, s), 5.51(1H, s), 10.13(1H, br s)

【0475】 5-((5-メトキシメトキシ-1-メチル-3-ピラゾリル)メチリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン(化合物(XII-1-1))のZ基(ベンジルオキシカルボニル)による保護

【0476】

【化127】



【0477】 5-((5-メトキシメトキシ-1-メチル-3-ピラゾリル)メチリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン(化合物(XII-1-1)) 81 mg (0.30 mmol) のモレキュラーシブス脱水テトラヒドロフラン10 ml 溶液に、無水炭酸ナトリウム49 mg (0.46 mmol)、続いてクロロギ酸ベンジル64 μl (0.45 mmol) を室温で加え、反応液を終夜攪拌した。この溶液に飽和食塩水5 ml を加え、酢酸エチル45 ml で抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチル及びヘキサンより再結晶することにより、無色結晶の目的物質(化合物(XII-1-2))を71 mg (59%) 得た。

【0478】 MS(EI) m/e: 403(M)⁺

500 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.53(3H, s), 3.77(3H, s), 5.14(2H, s), 5.46(2H, s), 5.92(1H, s), 7.42(5H, s), 7.66(1H, s)

【0479】 参考例1

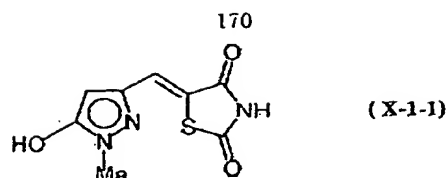
【0480】 化合物(XII-1-2)のZ基の脱保護

【0481】 化合物(XII-1-2) 19 mg (0.047 mmol) をモレキュラーシブス脱水テトラヒドロフラン10 ml に溶解した。この溶液に10%パラジウム炭素6 mg を加えた後、室温下で水素1気圧下終夜、さらに触媒を6 mg 追加して3日間接触還元した。触媒を濾別後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(展開液: 5%-メタノール/クロロホルム)に供し、淡黄色粉末の目的物質(化合物(XII-1-1))を16 mg (定量的)得た。

【0482】 5-((5-ヒドロキシ-1-メチル-3-ピラゾリル)メチリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン(化合物(X-1-1))の合成(MOM基の脱保護)

【0483】

【化128】



【0484】 5-((5-メトキシメトキシ-1-メチル-3-ピラゾリル)メチリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン(化合物(XII-1-1)) 54 mg (0.20 mmol) のテトラヒドロフラン5 ml-メタノール1 ml 溶液に、濃塩酸1滴を室温で加え、反応液を56°Cで5時間攪拌した。反応液にトルエンを加えて溶媒を減圧留去して得られた残渣をメタノールより再結晶することにより、黄色結晶の目的物質(化合物(X-1-1))を31 mg (69%) 得た。

【0485】 mp 248-250 °C(decomp.)

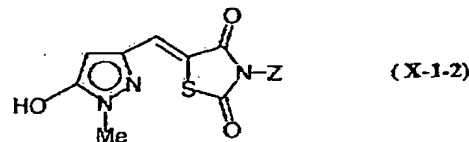
MS(EI) m/e: 225(M)⁺

500 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.61(3H, s), 5.76(1H, s), 7.46(1H, s), 11.5(1H, br), 12.3(1H, br)

【0486】 同様の方法により、化合物(XII-1-2)を出発原料として化合物(X-1-2)を合成した。

【0487】

【化129】



【0488】 淡黄色粉末

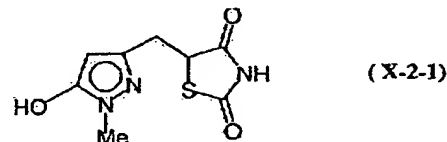
mp 153-158 °C(decomp.)

30 MS(FAB) m/e: 360(M+H)⁺

【0489】 同様の方法により、化合物(XII-2-1)を出発原料として化合物(X-2-1)を合成した。

【0490】

【化130】



40 【0491】 淡黄色結晶

mp 150-154 °C

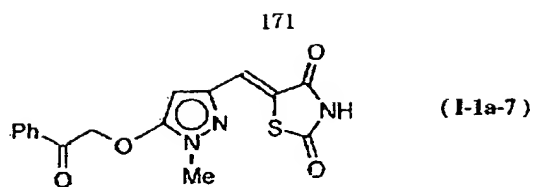
MS(FAB) m/e: 228(M+H)⁺

【0492】 実施例7

【0493】 5-((1-メチル-5-フェナシルオキシ-3-ピラゾリル)メチリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン(化合物(1-1a-7))の合成

【0494】

【化131】



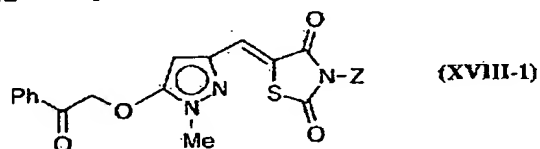
【0495】5-((5-ヒドロキシ-1-メチル-3-ピラゾリル)メチリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン(化合物(X-1-1)) 69mg (0.31mmol) とフェナシルクロリド 5.7mg (0.37mmol) をモレキュラーシーブス脱水ジメチルホルムアミド 2ml に溶解した。この溶液にトリエチルアミン 65μl を加え、室温下で終夜攪拌した。この反応液に飽和食塩水 1ml を加え、酢酸エチル 120ml で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: 酢酸エチル/ヘキサン 5:6)に供し、淡黄色粉末の目的物質(化合物(I-1a-7))を 17mg (16%) 得た。

【0496】同様の方法により、化合物(X-2-1)を出発原料として、フェナシルクロリドとの反応により、化合物(I-2a-9)を合成した。

【0497】又、化合物(X-1-2)(化合物(X-1-1)のZ基保護物)を出発原料として用い、同様な操作によりR'置換基を導入して化合物(XVIII-1)を合成した後に、実施例6と同様な脱保護により、目的とする化合物(I-1a-7)を得た。

【0498】

【化132】



【0499】淡黄色粉末(収率: 16.6%)

MS(EI) m/e: 477(M)⁺

500 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.80(3H, s), 5.15(2H, s), 5.33(2H, s), 6.42(1H, s), 7.36-7.63(8H, m), 7.70(1H, s), 7.99(2H, m)

【0500】同様の方法により、化合物(X-1-2)及びフ

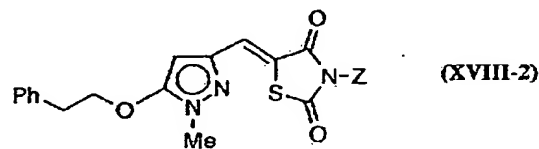
KKAマウス

172

エネチルプロミドを出発原料として、化合物(I-1a-2)のZ基保護物(化合物(XVIII-2))を合成した後に、実施例6と同様な脱保護により、目的とする化合物(I-1a-2)を得た。

【0501】

【化133】



【0502】淡褐色粉末(収率: 35.1%)

MS(EI) m/e: 463(M)⁺

500 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.96(2H, t, ³J_{HH} = 7.8 Hz), 3.78(3H, s), 3.95(2H, t, ³J_{HH} = 7.8 Hz), 5.32(2H, s), 6.39(1H, s), 7.21-7.45(10H, m), 7.62(1H, s)

【0503】試験例1 血糖降下活性

インスリン非依存性糖尿病モデル動物であるKKマウス(Nakamura, Proc. Jpn. Acad. vol. 38, P348-352, (1962))及びKKAYマウス(Iwatsukaら, Endocrinol Jpn., vol. 17, P23-35, (1970))(雄性、6-7週令)を日本クレア社より入手した。動物は高カロリー食CMF(オリエンタル酵母社製)で飼育し、体重40g前後のものを用いる。

【0504】血糖値は眼底より20μlの血液を採取し、60ユニットのヘパリンナトリウムで希釈した後、遠心分離を行い、上澄相のグルコースをグルコースオキシダーゼ法により測定する。血糖値が200mg/dl以上で、0.5%カルボキシメチルセルロース(CMC)生理食塩水を単回投与後24時間目の血糖値低下が10%以下の動物、3-4匹を1群として試験に供する。

【0505】薬剤は0.5%CMC生理食塩水に懸濁し、経口投与する。薬剤投与前及び24時間後に眼底より血液を採取し、上記に方法により血糖値を測定する。血糖低下活性は、薬剤投与前に対する低下率で示す。

【0506】

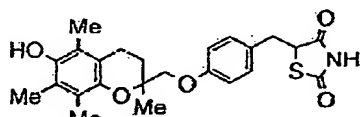
【表51】

化合物番号	投与量(mg/kg)	減少%
I-1a-2	30	15.1
I-1a-5	30	3.8
I-1a-6	30	22.1
I-1a-9	30	35.9
I-1a-11-Na	30	11.1
I-1a-12	30	6.4
I-2a-1	30	3.2

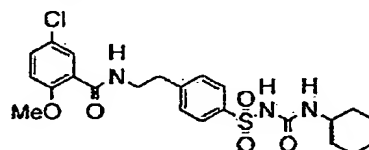
173		174	
I-2a-3	30	24.1	
I-2a-4	30	10.8	
I-2a-5	30	10.5	
I-2a-6	30	12.9	
<hr/>			
CS-045	30	-3.0	
グリベンクラミド	30	-2.5	

【0507】

* * 【化134】



CS-045



グリベンクラミド

【0508】本発明の化合物は対照薬として用いた、CS-045やCP-86325と同程度かそれ以上の血糖降下活性を示す。又膵B細胞におけるインスリン分泌促進剤であるグリベンクラミドは、本試験において血糖降下活性を示さない。

【0509】試験例2 抗グリケーション活性
糖尿病により血糖値が高く維持されると、蛋白質が非酵素的糖化反応（グリケーション）を起こしてくる。現在、それが糖尿病合併症に原因のひとつではないかと考えられている(Brownlee, Diabetes, vol. 41, suppl. 2, P57-60, (1992))。

【0510】測定法は、Doiらの方法(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 89, P2873-2877, (1992))とMitsushashiらの方法(Diabetes, vol. 42, P826-832, (1993))を以下の様に修正して行う。0.5M二ナトリウムグルコース6リン酸(G6P)を含んだ5%牛血清アルブミン(BSA)ーリン酸緩衝液(PBS)をろ過滅菌処理し、37℃でインキュベートする。陽性対照はジメチルスルホキシド(DMSO)だけを加え、37℃でインキュベートしたもの、ブランクは4℃でインキュベートしたものとする。化合物は、DMSOに溶解し、最終濃度が1%以下になるように調製する。10日後、化合物を含んだ0.5MG6P、5%BSA-PBSを2LのPBSで24時間以上透析(分画分子量12,000-14,000)する。透析後、蒸留水で4倍に希釈し、蛍光測定する。(励起波長370nm、蛍光波長440nm)、その4倍希釈液の10μLを蒸留水で20倍に希釈し、ローリー法により蛋白量を測定する。

【0511】単位蛋白量当たりの蛍光強度を計算し、陽性対照の値からブランク値を差引き、対照値とする。抗※
アルドース還元酵素阻害活性

※グリケーション活性は、化合物を加えたサンプルの値からブランク値を差引き、対照値に対する%で表す。

【0512】本発明の化合物は、対照薬として用いたアミノグアニジンより強い抗グリケーション活性を示す。

20 又CS-045やCP-86325は活性を示さない。

【0513】試験例3 アルドース還元酵素阻害活性
ラット腎を氷冷した生理食塩水にて灌流し血液を除去した。3倍容の5mMトリスー塩酸バッファー(pH7.4)中でホモジナイズする。これを45,000×gで40分間遠心分離し、得られた上清画分をアルドース還元酵素標品とする。

【0514】アルドース還元酵素活性はInukaiらの方法(Jpn. J. Pharmacol. 61, 221-227, 1993)の変法によるアルドース還元酵素の補酵素であるNADPHの吸収(340nm)の減少を測定する。アッセイは0.4M硫酸リチウム、0.15mMNADPH、酵素、種々の濃度の阻害薬及び10mM DL-glyceraldehydeを含む0.1Mリン酸緩衝液(pH6.2)中で行う。標準ブランクはDL-glyceraldehydeを除く上述の化合物をすべて含む。反応は30℃で基質(DL-glyceraldehyde)の添加により開始し、2分間の反応速度を測定する。阻害薬はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解する。DMSOの反応混液における最終濃度は1%を越えないものとする。阻害活性の効果は、酵素活性を50%阻害する濃度(IC₅₀)として評価する。

【0515】

【表52】

化合物	IC ₅₀ (M)
I-1a-3	1.25X10 ⁻⁵

175

I-1a-6

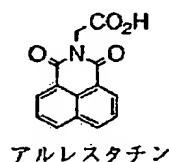
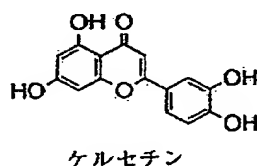
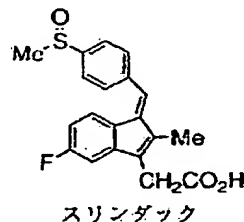
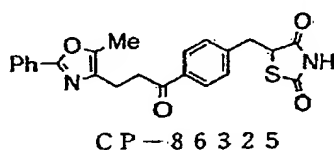
176

1.40 X 10⁻⁵

スリンダック	2.4	X 10 ⁻⁵
ケルセチン	> 3	X 10 ⁻⁵
アルレスタチン	> 10	X 10 ⁻⁵
CS-045	> 10	X 10 ⁻⁵
CP-86325	> 3	X 10 ⁻⁵

【0516】

* * 【化135】



【0517】本発明の化合物は、対照薬として用いたスリンダック、ケルセチン又はアルレスタチンより強いアルドース還元酵素阻害活性を示した。又CS-045やCP-86325は活性を示さなかった。

【0518】製剤例1

錠 剤

本発明化合物	1.0 g
乳 糖	5.0 g
微結晶セルロース	8.0 g
コーンスターチ	3.0 g
ヒドロキシプロピルセルロース	1.0 g
CMC-Ca	1.5 g
ステアリン酸マグネシウム	0.5 g
全 量	20.0 g

上記成分を常法により混合した後、1錠中に10mgの活性成分を含有する糖衣錠100錠を製造する。

【0519】製剤例2

カプセル剤

本発明化合物	1.0 g
乳 糖	3.5 g
微結晶セルロース	10.0 g
ステアリン酸マグネシウム	0.5 g
全 量	15.0 g

上記成分を常法により混合したのち4号ゼラチンカプセルに充填し、1カプセル中に10mgの活性成分を含有するカプセル剤100カプセルを製造する。

【0520】製剤例3

軟カプセル剤

本発明化合物	1.00 g
--------	--------

PEG400	3.89 g
飽和脂肪酸トリグリセライド	15.00 g
ハッカ油	0.01 g
ポリソルベート(Polysorbate)	80.0.10 g
全 量	20.00 g

上記成分を混合したのち常法により3号軟ゼラチンカプセルに充填し、1カプセル中に10mgの活性成分を含有する軟カプセル剤100カプセルを製造する。

30 【0521】製剤例4

軟 膏

本発明化合物	1.0 g (10.0 g)
流動パラフィン	10.0 g (10.0 g)
セタノール	20.0 g (20.0 g)
白色ワセリン	68.4 g (59.4 g)
エチルパラベン	0.1 g (0.1 g)
1-メントール	0.1 g (0.5 g)
全 量	100.0 g

上記成分を常法により混合し、1% (10%) 軟膏とする。

【0522】製剤例5

坐 剤

本発明化合物	1.0 g
ウィットップゾールH15*	46.9 g
ウィットップゾールW35*	52.0 g
ポリソルベート(Polysorbate)	80.0.1 g
全 量	100.0 g

* トリグリセライド系化合物の商標名

ウィットップゾール=Wit e p s o l

50 上記成分を常法により熔融混合し、坐剤コンテナーに注

177

を冷却固化して10mgの活性成分を含有する1g坐剤100個を製造する。

【0523】製剤例6

顆粒剤

本発明化合物	1.0g
乳糖	6.0g
微結晶セルロース	0.5g
コーンスターチ	5.0g
ヒドロキシプロピルセルロース	1.0g
ステアリン酸マグネシウム	0.5g

*10

178

*全量

20.0g

上記成分を常法により造粒し、10mgの活性成分を含有するよう200mgを一包とし100個分包する。

【0524】

【発明の効果】本発明化合物は、血糖効果作用、抗グリケーション活性、アルドース還元酵素阻害活性を有し、がん毒性が低いので、糖尿病性眼症、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性壊疽などの糖尿病性合併症の予防薬又は治療薬として有用である。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/505				
C 0 7 D 413/06	2 3 1			
413/14	2 1 3			
	2 3 1			
417/14	2 1 3			
	2 3 1			
(72)発明者 加藤 克浩			(72)発明者 鹿田 謙一	
千葉県船橋市坪井町722番地1		日産化学	埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡1470	日産
工業株式会社中央研究所内			化学工業株式会社生物科学研究所内	
(72)発明者 大土井 啓祐			(72)発明者 内藤 剛	
千葉県船橋市坪井町722番地1		日産化学	埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡1470	日産
工業株式会社中央研究所内			化学工業株式会社生物科学研究所内	
(72)発明者 小林 徹也			(72)発明者 四元 孝志	
千葉県船橋市坪井町722番地1		日産化学	埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡1470	日産
工業株式会社中央研究所内			化学工業株式会社生物科学研究所内	